

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
13 mars 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/020314 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 45/06, A61P 25/16

(74) Mandataire : ROUSSEAU, Pierrick; Aventis Pharma  
S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron,  
F-92165 Antony Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/02946

(22) Date de dépôt international : 28 août 2002 (28.08.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Données relatives à la priorité :  
01/11200 29 août 2001 (29.08.2001) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : AVEN-  
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : BENA-  
VIDES, Jésus [FR/FR]; 47, avenue de Seine, F-92500  
Rueil-Malmaison (FR). BOCCIO, Daniel [FR/FR]; 27,  
rue Lourdeau, F-77310 Pringy (FR). HENIN, Yvette  
[FR/FR]; 12, rue Duchesne, F-75013 Paris (FR).  
PIOT-GROSJEAN, Odile [FR/FR]; 12, rue Guy Moquet,  
F-94600 Choisy le Roi (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE CONTAINING A CB1 RECEPTOR AN-  
TAGONIST AND A PRODUCT THAT ACTIVATES DOPAMINERGIC NEUROTRANSMISSION IN THE BRAIN

(54) Titre : COMPOSITIONS POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON CONTENANT UN ANTAGO-  
NISTE DU RECEPTEUR CB1 ET UN PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE DANS LE  
CERVEAU

(57) Abstract: The invention relates to the association of one or more CB1 antagonist azetidine derivatives and one or more products  
that activate dopaminergic neurotransmission in the brain, the pharmaceutical compositions containing same and the use thereof for  
the treatment of Parkinson's disease.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'association d'un ou de plusieurs dérivés d'azétidine antagonistes CB1 et d'un ou de  
plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau, les compositions pharmaceutiques les contenant  
et leur utilisation pour le traitement de la maladie de Parkinson.

WO 03/020314 A1

COMPOSITIONS POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON CONTENANT UN  
ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET UN PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION  
DOPAMINERGIQUE DANS LE CERVEAU

La présente invention concerne l'association de un ou plusieurs antagonistes du récepteur CB1 et de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau, les compositions pharmaceutiques les contenant et  
10 leur utilisation pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Des antagonistes du récepteur CB1 sont développés pour le traitement de la schizophrénie (D. KENDALL, Curr. Opin. Cent. Peripher. Nerv. Syst. Invest. Drugs, 2(1), 112-122, 2000), pour leur action sur la prise alimentaire (G. COLOMBO et coll., Life Sciences, 63 (8), 113-117 (1998); J. SIAMAND et coll., Behavioural  
15 Pharmacol., 9, 179-181 (1998)), pour le traitement de la maladie de Parkinson, épilepsie, migraine, stress (G. GERDEMAN, DM. LOVINGER, J. Neurophysiol, 85(1), 468-471, 2001 ; WO0046209).

La maladie de Parkinson résulte d'un désordre neurologique chronique et progressif. Elle repose sur un déficit en dopamine, un excès relatif en acétylcholine et est  
20 associée à une destruction des neurones dopaminergiques qui participent au contrôle des activités motrices (H. LULLMANN et coll., Atlas de poche de pharmacologie, 2<sup>e</sup> Ed, Médecine-Sciences, Flammarion, ISBN2-257-12119-8). Le traitement de la maladie de Parkinson est principalement pharmacologique et fait appel à différents médicaments destinés à accroître la quantité de dopamine présente dans le cerveau.

25 La dopamine ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, la lévodopa, précurseur de la dopamine convertie en dopamine par la dopa-décarboxylase, a été développée dans les années 60. La lévodopa reste aujourd'hui le premier traitement

de choix de la maladie de Parkinson et donne initialement de bons résultats mais après plusieurs années, on observe chez la majorité des patients des fluctuations de réponse (effet 'on-off'), une diminution de son efficacité au fur et à mesure que la maladie progresse (effet 'wearing-off', détérioration de fin de dose), et surtout des dyskinésies (mouvements anormaux involontaires). Un état de psychose peut également être observé.

D'autres médicaments comme les agonistes dopaminergiques sont également préconisés seuls ou en association à la lévodopa et ont principalement pour objet de réduire au minimum les effets indésirables de celle-ci. Depuis quelques années, des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase MAO-B, enzyme de dégradation de la dopamine dans le cerveau, ainsi que des inhibiteurs de la catéchol-O méthyltransférase (COMT), enzyme qui empêche la lévodopa de franchir la barrière hémato-encéphalique, ont été développés et prescrits en association avec la lévodopa. Des effets secondaires importants ont également été observés avec ces thérapies.

Afin de remédier aux inconvénients susmentionnés, il a été trouvé que l'association de un ou plusieurs antagonistes du récepteur CB<sub>1</sub> et de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau présente un effet de synergie dans le traitement de la maladie de Parkinson. En effet cette association permettrait de potentialiser les effets symptomatiques d'une monothérapie dopaminergique (lévodopa, agonistes dopaminergiques et inhibiteurs d'enzyme) et permettrait de réduire les effets secondaires, en particulier les dyskinésies.

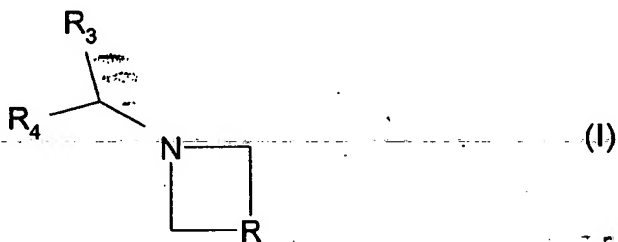
Outre la lévodopa, précurseur de la dopamine, on peut citer parmi les agonistes dopaminergiques, les produits suivants : bromocriptine (Novartis), cabergoline (Pharmacia Corp.) adrogolide (Abbott Laboratories), BAM-1110 (Maruko Seiyaku Co Ltd), Duodopa<sup>®</sup> (Neopharma), L-dopa, dopadose (Neopharma), CHF1512 (Chiesi), NeuroCell-PD (Diacrin Inc), PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn), ropinirole (GlaxoSmithKline Beecham), pramipexole (Boehringer Ingelheim) rotigotine (Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System), spheramine (Titan Pharmaceuticals), TV1203 (Teva pharmaceutical), uridine (Polifarma).

Parmi les inhibiteurs de MAO<sub>B</sub>, on peut citer: rasagiline (Teva Pharmaceutical Ind.) selegiline (RPScherer Corp / Elan) SL340026 (Sanofi-Synthelabo).

Parmi les inhibiteurs de COMT, on peut citer: tolcapone (Roche) et entacapone (Orion Pharma).

- 5 L'invention a donc pour objet l'association de un ou plusieurs produits activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs dérivés d'azétidine antagonistes CB1 de formule I :

Parmi les antagonistes CB1, on peut notamment utiliser les dérivés d'azétidine décrits dans les demandes de brevet FR 0002775, FR0002777, FR 0002776 de formule I.



10

dans laquelle

soit A :

R représente un radical CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, C=C(R<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> ou C=C(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>alk,

- soit R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> représente un radical -C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>),  
 15 -C(R<sub>8</sub>)(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), -CO-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO-R<sub>6</sub>, -CO-R<sub>6</sub>, -CO-cycloalkyle, -SO-R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>6</sub>, -C(OH)(R<sub>12</sub>)(R<sub>6</sub>), -C(OH)(R<sub>6</sub>)(alkyle), -C(=NOalk)R<sub>6</sub>,  
 -C(=NO-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>6</sub>)NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(=NOalk)R<sub>6</sub>,  
 -CH(R<sub>6</sub>)NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, -CH(R<sub>6</sub>)NHSO<sub>2</sub>alk, -CH(R<sub>6</sub>)NHCONHalk ou -CH(R<sub>6</sub>)NHCOalk,

- soit R<sub>1</sub> représente un radical alkyle, NH-R<sub>15</sub>, cyano, -S-alk-NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>,  
 20 ou -NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub> et R<sub>2</sub> représente un radical -C(R<sub>8</sub>)(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>),



- $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent soit un radical alkyle ou cycloalkyle, soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,
- $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- $R_6$  représente un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,
- $R_7$  représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle,
- $R_8$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- $R_9$  représente un radical -CO-NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -COOH, -COOalk, -CH<sub>2</sub>OH, -NH-CO-NH-alk, -CH<sub>2</sub>-NHR<sub>28</sub> ou -NHCOOalk,
- $R_{10}$  représente un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,
- $R_{11}$  représente un radical -SO<sub>2</sub>-alk, -SO<sub>2</sub>-Ar<sub>1</sub>, -SO<sub>2</sub>-Het<sub>1</sub>,
- $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,
- $R_{13}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>14</sub> représente un radical Ar<sub>1</sub>, Het<sub>1</sub>, -alk-Ar<sub>1</sub> ou -alk-Het<sub>1</sub>,

R<sub>15</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle ou -alk-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>,

5 R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>18</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

10 R<sub>19</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, -SO<sub>2</sub>alk, -CO-NHalk ou -COOalk,

ou bien R<sub>18</sub> et R<sub>19</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

15

-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub> représente un hétérocycle monocyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 8 chaînons et contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, azote et soufre,

20 R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

25 R<sub>24</sub> et R<sub>25</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R<sub>24</sub> et R<sub>25</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un

hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

- 5 R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, -alk-COOalk, -alk-Ar<sub>1</sub>, -alk-Het<sub>1</sub>, Het<sub>1</sub>, -alk-N(alk)<sub>2</sub>, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant  
10 choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, halogène,

R<sub>28</sub> représente un radical -CH<sub>2</sub>-alk, benzyle, -SO<sub>2</sub>alk, -CONHalk, -COalk, cycloalkylalkylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH,

n est égal à 1, 2 ou 3,

- 15 R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,  
20 R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, Ar<sub>1</sub> ou -alk-Ar<sub>1</sub> ou bien R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle et pipéridinyle,

- Ar<sub>1</sub> représente un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitué par un ou  
25 plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle,

hydroxyalkyle, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Het<sub>1</sub>, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

- Het<sub>1</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, oxo ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

soit B :

R représente un radical CHR<sub>33</sub>

- 10 R<sub>33</sub> représente un radical -NHCOR<sub>34</sub> ou -N(R<sub>35</sub>)-Y-R<sub>36</sub>,

Y est CO ou SO<sub>2</sub>,

- R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>, -CO-NH-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, -CONR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>, -alk-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R<sub>34</sub> représente un radical -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>41</sub>, -alk-SO<sub>2</sub>-CH=CH-R<sub>41</sub>, Het<sub>2</sub> substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>41</sub> ou phényle substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>41</sub> ou -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>41</sub>,

R<sub>35</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>36</sub> représente un radical phénylalkyle, Het<sub>2</sub> ou Ar<sub>2</sub>,

- 5 R<sub>37</sub> et R<sub>38</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>37</sub> et R<sub>38</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,
- 10 R<sub>39</sub> et R<sub>40</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R<sub>39</sub> et R<sub>40</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant
- 15 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>41</sub> représente un radical alkyle, Ar<sub>2</sub> ou Het<sub>2</sub>,

- Ar<sub>2</sub> représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano,
- 20 -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>42</sub>R<sub>43</sub>, -CO-NH-NR<sub>44</sub>R<sub>45</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR<sub>44</sub>R<sub>45</sub>, -NR<sub>44</sub>R<sub>45</sub>, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het<sub>2</sub>, -O-alk-NH-cycloalkyle, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -NH-CO-alk, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-COCH<sub>3</sub>, -NH-COOalk, Het<sub>2</sub> ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

- 25 Het<sub>2</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène,

alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy,  $\text{OCF}_3$  ou  $\text{CF}_3$ , les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

$\text{R}_{42}$  et  $\text{R}_{43}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $\text{R}_{42}$  et  $\text{R}_{43}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont  
5 rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$\text{R}_{44}$  et  $\text{R}_{45}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\text{COOalk}$ , cycloalkyle, alkylcycloalkyle,  $-\text{alk-O-alk}$ , hydroxyalkyle ou bien  
10  $\text{R}_{44}$  et  $\text{R}_{45}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,  $-\text{COalk}$ ,  $-\text{COOalk}$ ,  $-\text{CO-NHalk}$ ,  $-\text{CS-NHalk}$ , oxo, hydroxyalkyle,  $-\text{alk-O-alk}$ ,  $-\text{CO-NH}_2$ ,

15

soit C :

R représente un radical  $\text{CHR}_{46}$

$\text{R}_{46}$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_{47})\text{R}_{48}$ ,  $-\text{N}(\text{R}_{47})-\text{CO}-\text{R}_{48}$ ,  $-\text{N}(\text{R}_{47})-\text{SO}_2\text{R}_{49}$ ,

$\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi  
20 phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CO-alk}$ , cyano,  $-\text{COOH}$ ,  $\text{COOalk}$ ,  $-\text{CONR}_{50}\text{R}_{51}$ ,  $-\text{CO-NH-NR}_{52}\text{R}_{53}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou  $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$ ; soit un  
25 hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et

- thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, COOalk, -CO-NH-NR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>, -CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle,
- 5 alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle ,
- R<sub>47</sub> représente un radical -C(R<sub>54</sub>)(R<sub>55</sub>)-Het<sub>3</sub>, -Het<sub>3</sub>, -C(R<sub>54</sub>)(R<sub>55</sub>)-Ar<sub>3</sub>, Ar<sub>3</sub>, cycloalkyle ou norbornyle,
- R<sub>48</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxy, Ar<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Ar<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Het<sub>3</sub> ou alkyle
- 10 éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,
- R<sub>49</sub> représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxy, Ar<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Ar<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Het<sub>3</sub> ou alkyle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs halogène,
- R<sub>50</sub> et R<sub>51</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical
- 15 alkyle ou bien R<sub>50</sub> et R<sub>51</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,
- R<sub>52</sub> et R<sub>53</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical
- 20 alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R<sub>52</sub> et R<sub>53</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk,
- 25 -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>54</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxyalkyle, Ar<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Ar<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Het<sub>3</sub> ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R<sub>55</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk,  
5 -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien R<sub>54</sub> et R<sub>55</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont  
rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
10 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar<sub>3</sub> représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces différents radicaux étant  
éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk,  
cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>56</sub>R<sub>57</sub>, -CO-NH-NR<sub>58</sub>R<sub>59</sub>, alkylsulfanyle,  
alkylsulfinyne, alkylsulfonyne, -alk-NR<sub>58</sub>R<sub>59</sub>, -NR<sub>58</sub>R<sub>59</sub>, alkylthioalkyle, formyle, CF<sub>3</sub>,  
15 OCF<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -O-alk-NH-cycloalkyle, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk,  
NHCOOalk ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het<sub>3</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10  
chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et  
azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène,  
20 alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous  
leur forme N-oxydée,

R<sub>56</sub> et R<sub>57</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical  
alkyle ou bien R<sub>56</sub> et R<sub>57</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont  
rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
25 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,



R<sub>58</sub> et R<sub>59</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>58</sub> et R<sub>59</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
5 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,  
les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les radicaux  
10 cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone et les radicaux hétérocycloalkyle et hétérocyclényle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les dérivés d'azétidine préférés objet de la présente invention on peut citer les  
15 dérivés suivants :

(RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(R)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

20 (S)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(R)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-  
25 azétidine,

- (S)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,
- (RS)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthyl]azétidine,
- 5 (R)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthyl]azétidine,
- (S)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthyl]azétidine,
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonylméthyl}azétidine,
- 10 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(R)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonylméthyl}azétidine,
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(S)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonylméthyl}azétidine,
- 15 (RS)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine,
- (R)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine,
- (S)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine,
- 20 (RS)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]-N-méthyl-amine,
- (R)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]-N-méthyl-amine,

- (S)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,
- (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,
- 5 (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,
- (S)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine,
- 10 (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,
- (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,
- (S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,
- 15 (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,
- (R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,
- 20 (S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,
- (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

5 (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

10 (S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,

15 (S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,

(RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,

20 (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,

(S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,

(RS)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

- (R)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (S)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 5 (RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (SS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 10 (SR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 15 (SS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (SR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 20 (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,
- (SR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

- (RR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,
- (SS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,
- 5 (SS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RR)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 10 (SR)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthoxyphénylsulfonamide,
- 15 N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} sulfamoyl)phényl]acétamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthylphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-diméthoxyphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-fluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-dichlorophénylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-cyanophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-2,5-diméthoxyphénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-trifluorométhylphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-napht-2-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}napht-1-yl-sulfonamide,
- 5 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}}-3,4-difluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-1-méthyl-1-*H*-imidazol-4-yl-sulfonamide,
- N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} sulfamoyl)-2-chlorophényl]acétamide,
- 10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-3-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide,
- 15 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,5-difluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-2-ylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl-phényl)sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-4-
- 20 fluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-quinol-8-ylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-phénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-  
(phénylméthyl)sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-sulfamoylphénylsulfonamide,
- 2-benzènesulfonyl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-acétamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide,  
(3-chloro-4-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-  
azétidin-3-yl}-amide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-  
propionamide,
- 10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthylsulfonyl-benzamide,  
(5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-  
3-yl}-amide,
- (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-  
méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- 15 (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-  
benzènesulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-  
benzenesulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-  
20 sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthyl-  
sulfonamide,



- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,
- 10 N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,

- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide,
- 5 N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} amine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide,
- 10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 15 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 20 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

- 5 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,

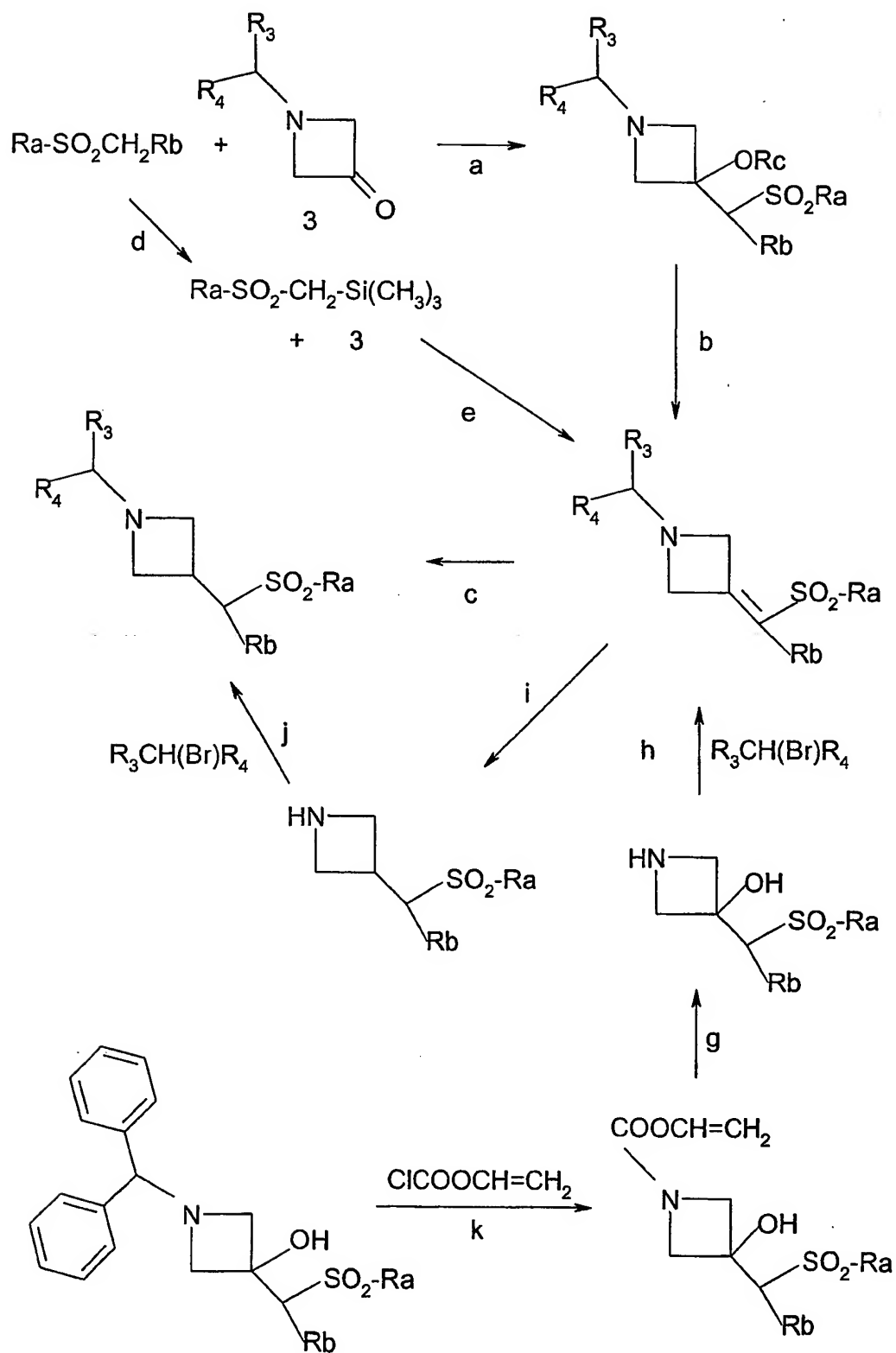
leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 10 Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables des dérivés d'azétidine, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate, méthanesulfonate, méthylène-bis-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et
- 15 p-toluènesulfonate.

Les dérivés d'azetidine sont synthétisés selon les méthodes générales suivantes :

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène,  $R_{11}$  représente un radical  $-SO_2-Ar_1$ ,
- 20  $-SO_2-Het_1$  ou  $-SO_2alk$  et  $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $Ar_1$  ou  $Het_1$  et les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C=C(R_5)SO_2R_6$  ou  $C=C(R_7)SO_2alk$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

23



- dans ces formules, soit Ra représente un radical alkyle, Het<sub>1</sub> ou Ar<sub>1</sub> et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>, soit Ra représente un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub> et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit Ra représente un radical alkyle et Rb représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou
- 5 hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle, Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Ar<sub>1</sub> et Het<sub>1</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Les réactions d et e ne peuvent être utilisées que lorsque Rb est un atome d'hydrogène.

- 10 La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamidure de lithium, le tert-butylate de potassium, à une température comprise entre -70°C et -15°C.

- La réaction de déshydratation b s'effectue généralement par toute méthode de
- 15 déshydratation connue de l'homme de l'art permettant de déshydrater un alcool pour obtenir l'alcène correspondant. De préférence, on prépare le dérivé acétyloxy par action de chlorure d'acétyle, au sein d'un solvant inerte tel que la pyridine, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C puis on traite avec une base
- 20 telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude par exemple), un carbonate de métal alcalin (carbonate de sodium ou de potassium par exemple), une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), la 4-diméthylaminopyridine, le diaza-1,8-bicyclo[5.4.0]undécène-7, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. L'acétyloxy intermédiaire peut être isolé ou
- 25 non. L'acétyloxy peut aussi être préparé directement dans le milieu réactionnel de la réaction a.

La réduction c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple) ou un mélange de ces solvants, en présence de

$\text{NaBH}_4$ , à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel

- La réaction d s'effectue par action de chlorure de triméthylsilyle, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple), en présence de n-butyllithium, à une température de  $-70^\circ\text{C}$ .

La réaction e s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamidure de lithium, le tert-butylate de potassium, à une température comprise entre  $-70^\circ\text{C}$  et  $-15^\circ\text{C}$ .

- 10 L'hydrolyse g s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (dioxane par exemple), au moyen d'acide chlorhydrique, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

Les réactions h et j s'effectuent de préférence au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, en présence d'une base tel qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

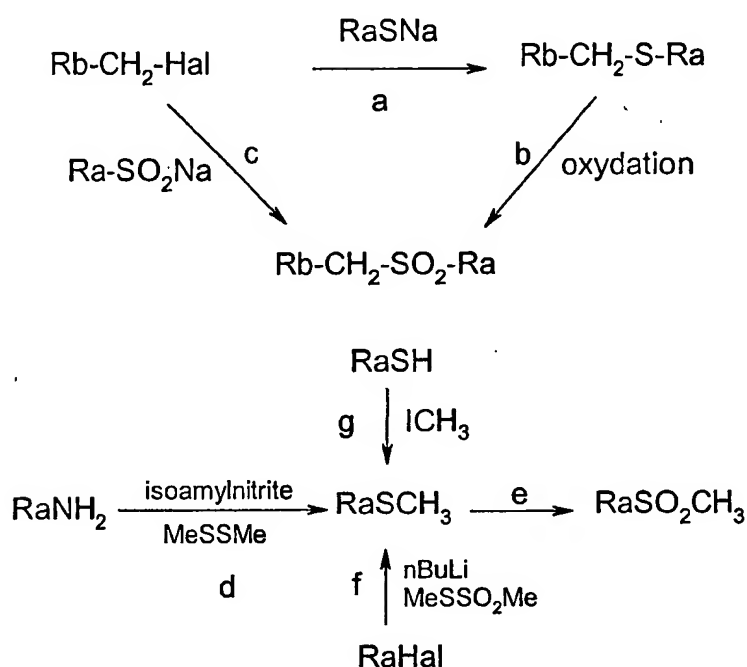
- 15 La réaction i s'effectue sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'un catalyseur tel que le palladium ou l'un de ses dérivés, au sein d'un solvant inerte tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre  $15^\circ\text{C}$  et  $60^\circ\text{C}$ .

- La réaction k s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

- Les dérivés  $\text{R}_3\text{CH}(\text{Br})\text{R}_4$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933). Généralement, on brome l'alcool correspondant  $\text{R}_3\text{CHOHR}_4$  au moyen d'acide bromhydrique, au sein de l'acide acétique, à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les alcools correspondants  $R_3CHOHR_4$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par PLASZ A.C. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 527 (1972).

Les intermédiaires suivants peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples. Notamment, on opère selon les schémas réactionnels suivants :



dans ces formules Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, chlore, brome ou iode.

La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide ou un alcool aliphatique 1-4C, à une température comprise entre 20°C et 30°C.

Les réactions b et e s'effectuent par toutes méthodes connues permettant d'oxyder un dérivé soufré sans toucher au reste de la molécule comme celles décrites par M. HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un

- tel peroxyacide (acides peroxyкарбоxyliques ou peroxyulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphthalique) ou les peracides minéraux ou
- 5 un sel d'un tel acide (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et 25°C. On peut utiliser également le peroxyde d'hydrogène, éventuellement en présence d'un oxyde métallique (tungstate de sodium) ou un periodate (periodate de sodium par exemple), au sein d'un solvant
- 10 inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), l'acide acétique, l'eau ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0 et 60°C. Il est également possible d'opérer au moyen de tertibutylhydroperoxyde en présence de tétraisopropylate de titane au sein d'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple) ou un mélange eau-alcool, à une température
- 15 voisine de 25°C ou au moyen d'oxone<sup>R</sup> (peroxymonosulfate de potassium), au sein d'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), en présence d'eau, d'acide acétique ou d'acide sulfurique, à une température voisine de 20°C.

La réaction c s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), à une température comprise entre

20 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction d s'effectue sous atmosphère inerte (argon), à une température comprise entre 50°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction f s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne ou un éther aliphatique (éther éthylique par exemple), à une

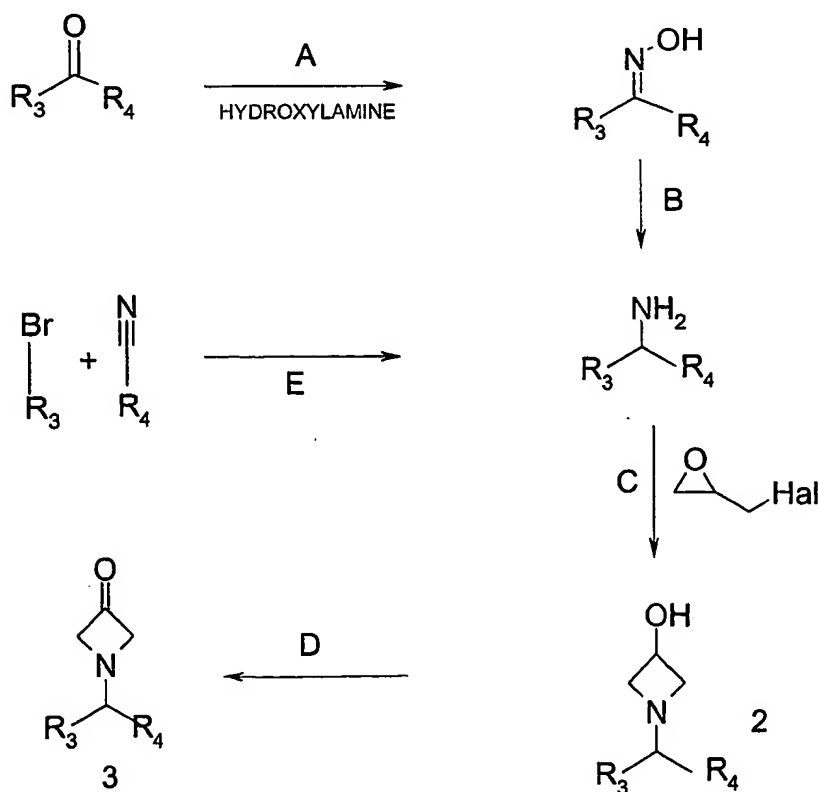
25 température voisine de -70°C.

La réaction g s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, un éther aliphatique (éther éthylique par exemple) ou un alcool aliphatique 1-4C, en présence d'une base (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 0°C et 60°C.



- Les dérivés de formule Rb-CH<sub>2</sub>-Hal sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples. En particulier, on halogène le dérivé méthylé ou l'alcool correspondant, au moyen d'un agent d'halogénéation tel que l'acide bromhydrique, au sein de l'acide acétique, à une température voisine de 20°C ou le N-bromo ou N-chlorosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrachlorométhane, à la température d'ébullition du milieu réactionnel. Les dérivés méthylés ou les alcools correspondants sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par BRINE G. A. et coll., J. Heterocycl. Chem, 26, 677 (1989) et
- 5 NAGARATHNAM D., Synthesis, 8, 743 (1992) et dans les exemples.
- 10

Les azétidinones de formule 3 peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites par KATRITZKY A.R et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), ou DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) et dans les exemples. On opère généralement selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules  $R_3$  et  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome de chlore ou de brome.

Dans l'étape A, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), éventuellement en présence d'un  
5 hydroxyde de métal alcalin, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape B, la réduction s'effectue généralement, au moyen d'hydruure de lithium et d'aluminium, au sein du tétrahydrofurane à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape C, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool  
10 aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

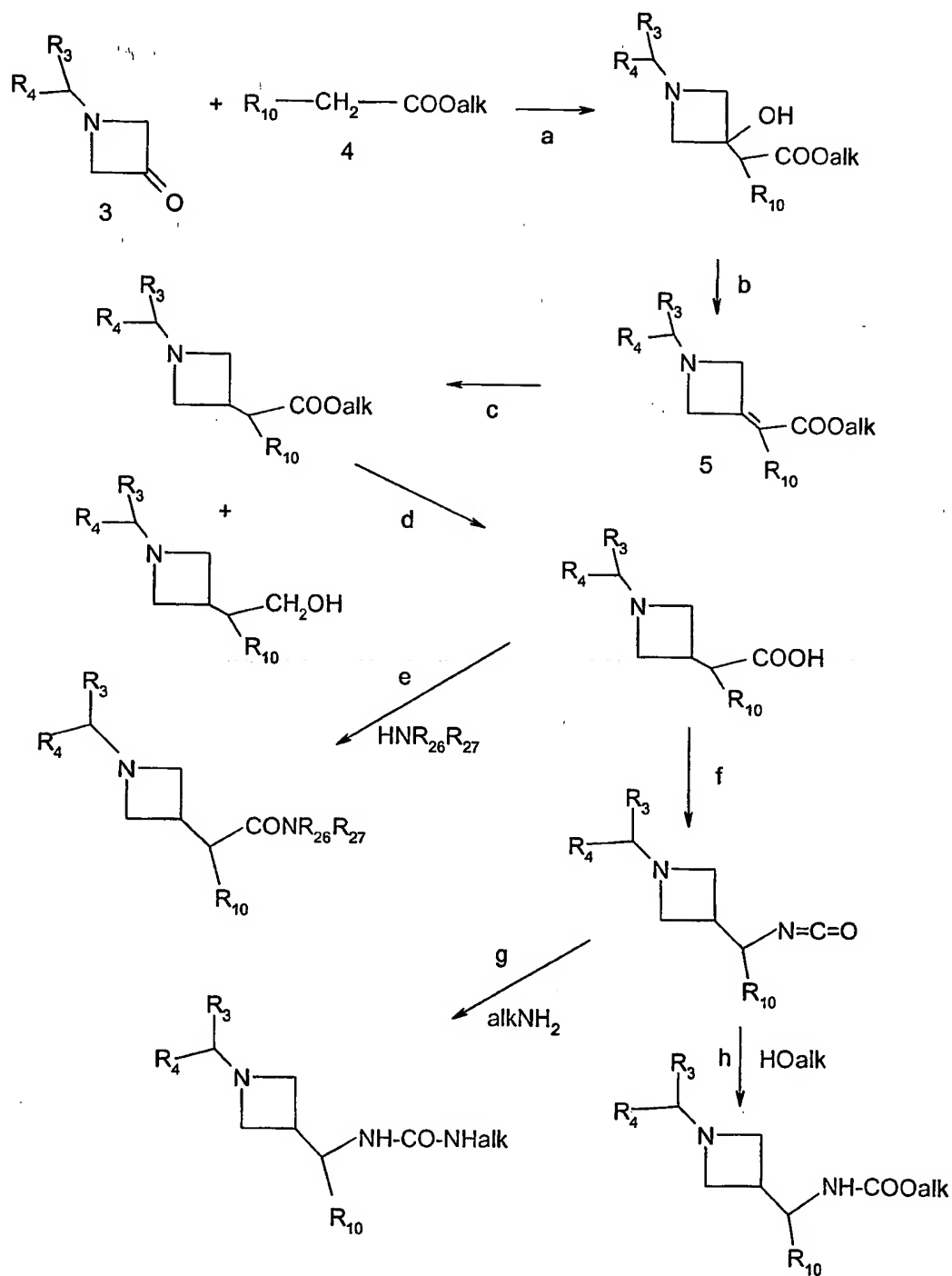
Dans l'étape D on opère de préférence au sein de DMSO, au moyen du complexe trioxyde de soufre-pyridine, à une température voisine de 20°C ou au moyen de di-  
15 méthylsulfoxyde, en présence de chlorure d'oxalyle et de triéthylamine, à une température comprise entre -70 et -50°C.

Dans l'étape E, on opère selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll. dans J. Med. Chem., 885 (1973). On forme le magnésien du dérivé bromé puis on fait réagir le nitrile, au sein d'un éther tel que l'éther éthylique, à une température comprise  
20 entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Après hydrolyse avec un alcool, l'imine intermédiaire est réduite *in situ* par du borohydruure de sodium à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés  $R_3$ -CO- $R_4$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application  
25 ou adaptation des méthodes décrites par KUNDER N.G. et coll. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER et coll., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet.

Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. et coll., Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et coll., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. et coll., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 et JP-94-261393.

- 5 Les dérivés  $R_3Br$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BRANDSMA L. et coll., Synth. Comm., 20 (11) 1697 et 3153 (1990); LEMAIRE M. et coll., Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. et coll., Synthesis, 2 849 (1992); BAEUERLE P. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).
- 10 Les dérivés  $R_4CN$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BOUYSSOU P. et coll., J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); SUZUKI N. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. et coll., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. et coll., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).
- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$  dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène,  $R_9$  représente un radical  $-CO-NR_{26}R_{27}$ ,  $-COOH$ ,  $-COOalk$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-NHCOOalk$  ou  $-NH-CO-NH-alk$  et  $R_{10}$  représente un radical  $Ar_1$  ou  $Het_1$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{26}$  et  $R_{27}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle.

Les dérivés de formule 4 sont commercialisés ou peuvent être obtenus par estérification des acides correspondants éventuellement sous une forme activée telle que le chlorure d'acide. Les acides sont commercialisés ou peuvent être obtenus à partir des dérivés méthylés correspondants selon la méthode décrite par JP.

- 5 HANSEN et coll., J. Heterocycl., 10, 711 (1973).

La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamide de lithium, le tert-butylate de potassium, à une température comprise entre -70°C et -15°C.

- 10 La réaction b s'effectue généralement par toute méthode de déshydratation connue de l'homme de l'art permettant de déshydrater un alcool pour obtenir l'alcène correspondant et notamment les méthodes décrites précédemment.

- La réduction c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) tel que le méthanol, un solvant chloré tel que le chloroforme, le dichlorométhane ou un mélange de ces solvants, en présence de NaBH<sub>4</sub>, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.
- 15

- La réaction d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un ester à l'acide correspondant sans toucher au reste de la molécule. On opère de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence d'acide chlorhydrique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.
- 20

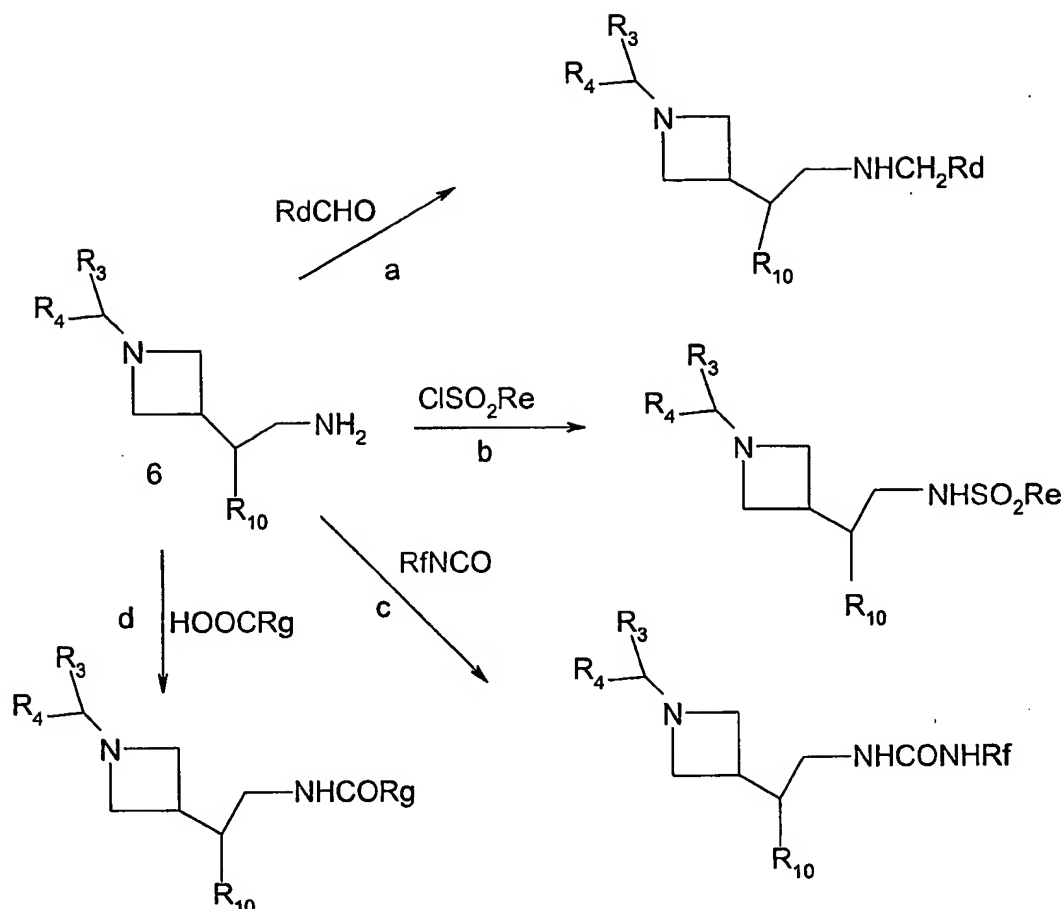
- La réaction e s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule. De préférence, lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une
- 25

- température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide); on opère alors soit en milieu organique, éventuellement en
- 5 présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base
- 10 alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

La réaction f s'effectue par réarrangement de CURTIUS, en présence de diphenylphosphorazide et de triéthylamine, au sein du toluène, à une température voisine de 50°C.

- 15 Pour les réactions g et h, on opère directement au sein du milieu réactionnel de l'étape g à une température voisine de 20°C.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$  pour lequel  $R_8$  est un atome d'hydrogène,  $R_9$  est un radical  $-CH_2-NHR_{28}$  et  $R_{10}$  représente un
- 20 radical  $Ar_1$  ou  $Het_1$ , peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I),  $Rd$  représente un radical alkyle ou phényle,  $Re$  représente un radical alkyle,  $Rf$  représente un radical alkyle,  $Rg$  représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle,  $-(CH_2)_nOH$ ,  $n$  est égal à 1, 2, 3.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol par exemple), un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple) ou le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle que  $NaBH(OCOCH_3)_3$ , à une température voisine de  $20^\circ C$ .

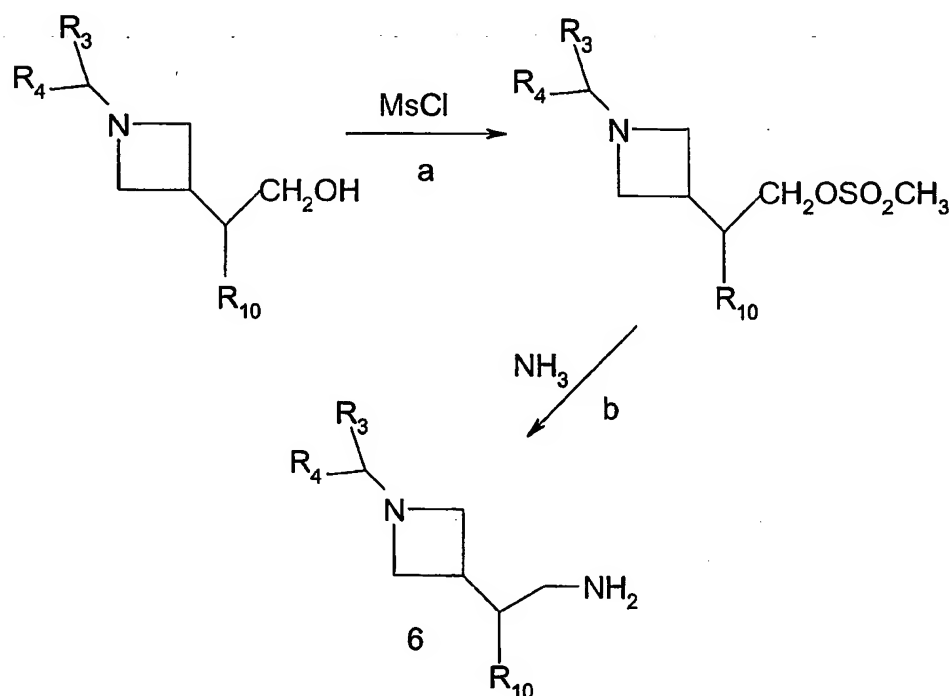
L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant halogéné (dichlorométhane par exemple), en présence d'une base organique telle que

la triéthylamine, la diméthylaminopyridine, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-  
 5 1,2 éthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au  
 10 reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

Les dérivés 6 peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



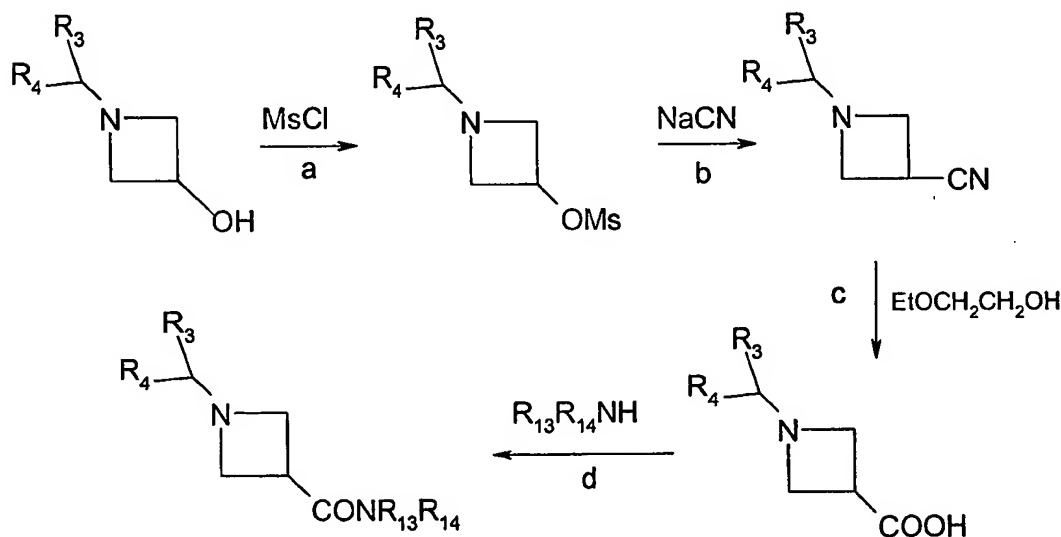
Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ms est un radical méthylsulfonyloxy.



L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence de triéthylamine, à une température comprise entre 10 et 20°C.

5 L'étape b s'effectue généralement avec de l'ammoniaque liquide dans le méthanol, en autoclave, à une température voisine de 60°C.

Les composés de formule (I) dans laquelle R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  est un radical  $-CONR_{13}R_{14}$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



10

Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), Ms représente un radical méthylsulfonyloxy et Et représente éthyle.

L'étape a s'effectue en présence de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), à une température voisine de 0°C.

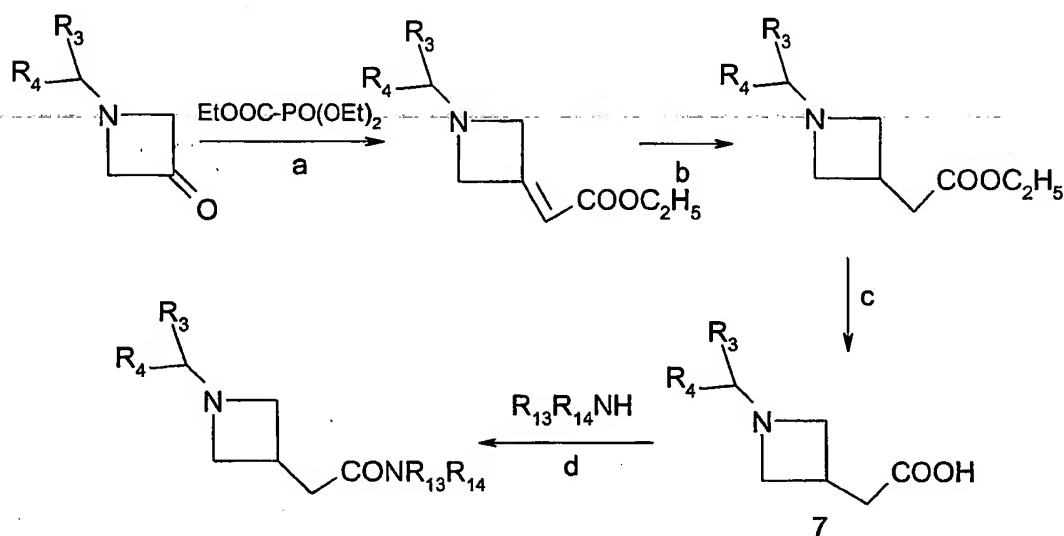
15 L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un mélange d'eau et de diméthylformamide, à une température comprise entre 30 et 75°C.

L'étape c s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un cyané à l'acide correspondant sans toucher au reste de la molécule. De

préférence, on opère au moyen de potasse au sein d'un alcool aliphatique (1-4C) (éthanol par exemple) ou en milieu aqueux, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 5 L'étape d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  est un radical  $-CH_2-CONR_{13}R_{14}$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Et représente un radical éthyle.

- 15 La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle que l'hydruure de sodium, ou un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

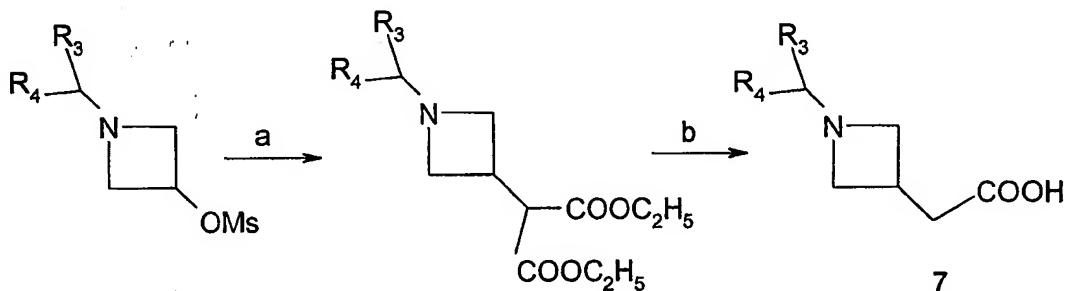
La réaction b s'effectue généralement au moyen de  $\text{NaBH}_4$ , au sein de l'éthanol, à une température voisine de  $0^\circ\text{C}$ .

La réaction c s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un ester à l'acide correspondant sans toucher au reste de la molécule. On

- 5 opère de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence d'acide chlorhydrique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

- 10 Les intermédiaires 7 peuvent également être obtenus par synthèse malonique selon le schéma réactionnel suivant :

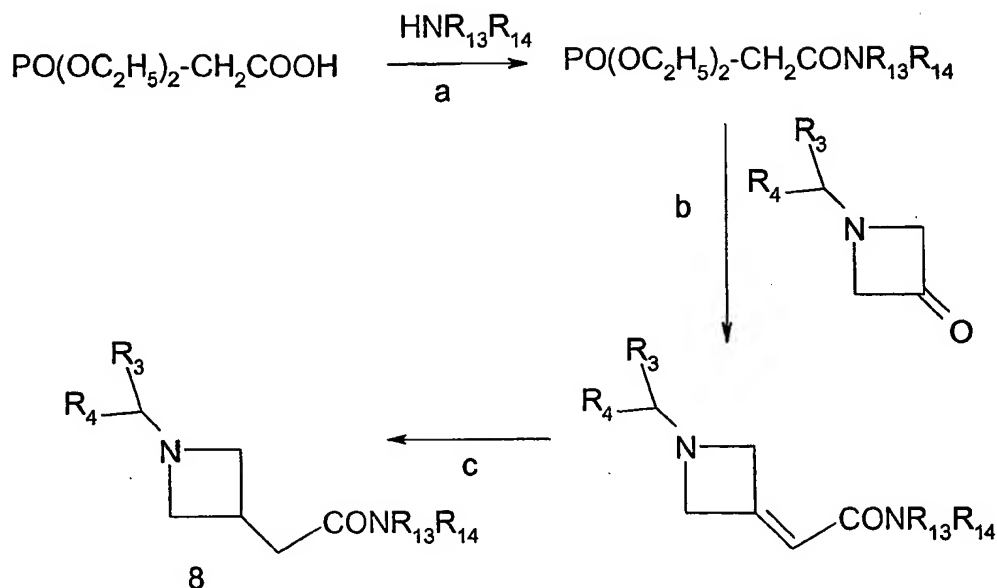


- 15 Dans ces formules Ms représente un radical méthylsulfonyloxy,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

La réaction a s'effectue généralement par action de diéthylmalonate, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, en présence d'éthylate de sodium fraîchement préparé, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 20 La réaction b s'effectue généralement en solution aqueuse d'acide chlorhydrique à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés 8 peuvent également être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



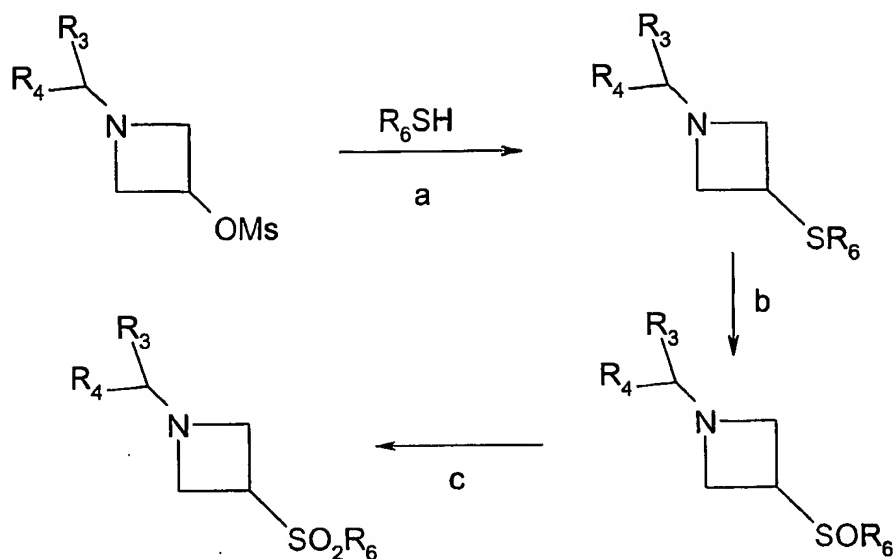
Dans ces formules  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_{13}$  et  $\text{R}_{14}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

- L'étape a s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de
- 5 passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

- L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle que l'hydruure de sodium ou le
- 10 carbonate de potassium à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

La réduction de l'étape c s'effectue généralement au moyen de  $\text{NaBH}_4$ , au sein de l'éthanol, à une température de voisine de 20°C.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel
- 15  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente un radical  $-\text{SOR}_6$  ou  $-\text{SO}_2\text{R}_6$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



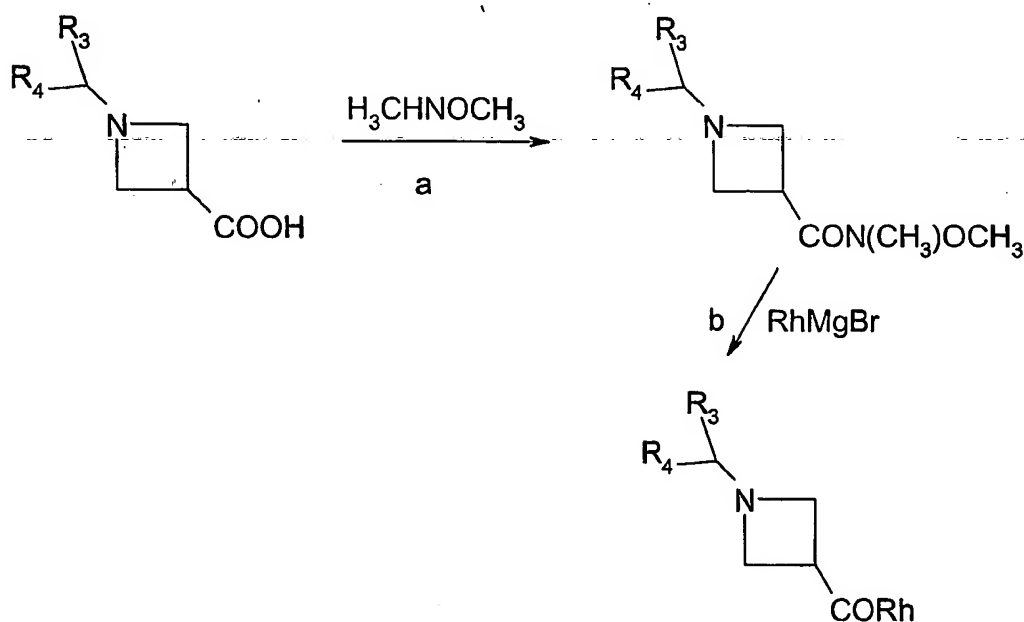
Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ms est un radical méthylsulfonyloxy.

- L'étape a s'effectue généralement dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane  
 5 en présence d'une base minérale tel que l'hydrure de sodium, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- L'étape b s'effectue généralement par toute méthode de l'homme de l'art d'oxydation d'un dérivé soufré comme celles décrites par M. HUDLICKY, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action  
 10 d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxysulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphthalique) ou les peracides minéraux ou un sel d'un tel acide (par  
 15 exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et 25°C ou bien au moyen d'oxone au sein d'un mélange eau-alcool (méthanol, éthanol).

L'étape c s'effectue généralement par toute méthode de l'homme de l'art d'oxydation d'un dérivé sulfinyle. De préférence, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxysulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphthalique) ou bien au moyen d'oxone au sein d'un mélange eau-alcool (méthanol, éthanol).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-COR_6$ , ou  $-CO$ -cycloalkyle, peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



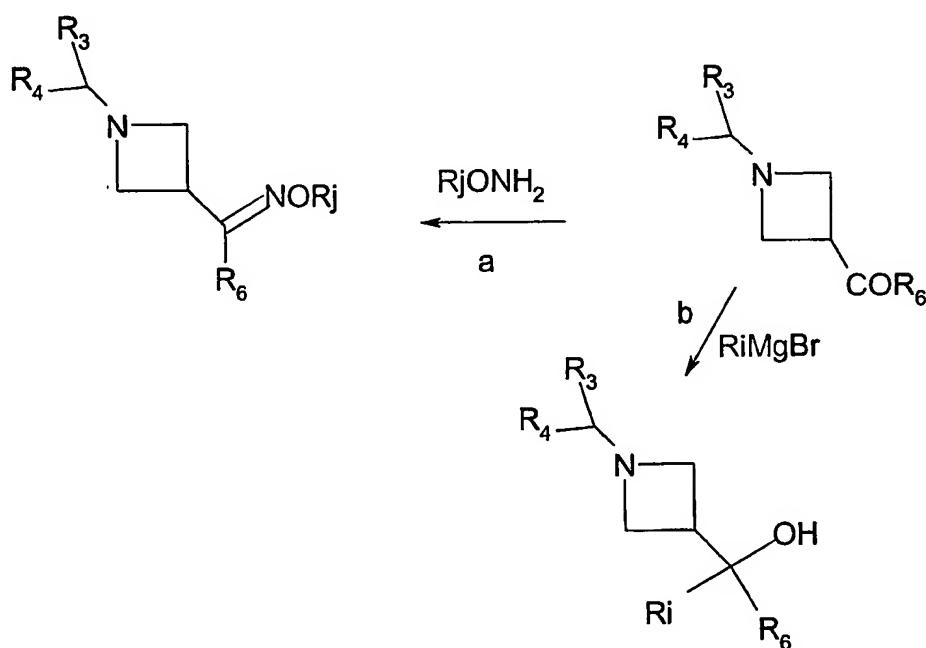
Dans ces formules,  $R_3$  et  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et  $Rh$  a les mêmes significations que  $R_6$  ou représente un radical cycloalkyle (3 à 10 atomes de carbone).

L'étape a s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au

reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther comme le tétrahydrofurane, à une température voisine de 0°C. Les organomagnésiens sont  
5 préparés selon les méthodes connues de l'homme de l'art telles que celles décrites dans les exemples.

Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  est un radical  $-C(OH)(R_6)(R_{12})$ ,  $-C(OH)(R_6)(\text{alkyle})$ ,  $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$  ou  $-C(=NOalk)R_6$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



10

Dans ces formules,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la formule (I),  $R_i$  a les mêmes significations que  $R_{12}$  ou représente un radical alkyle (1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée) et  $R_j$  représente un radical alkyle (1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée) ou  $-CH_2-CH=CH_2$ .

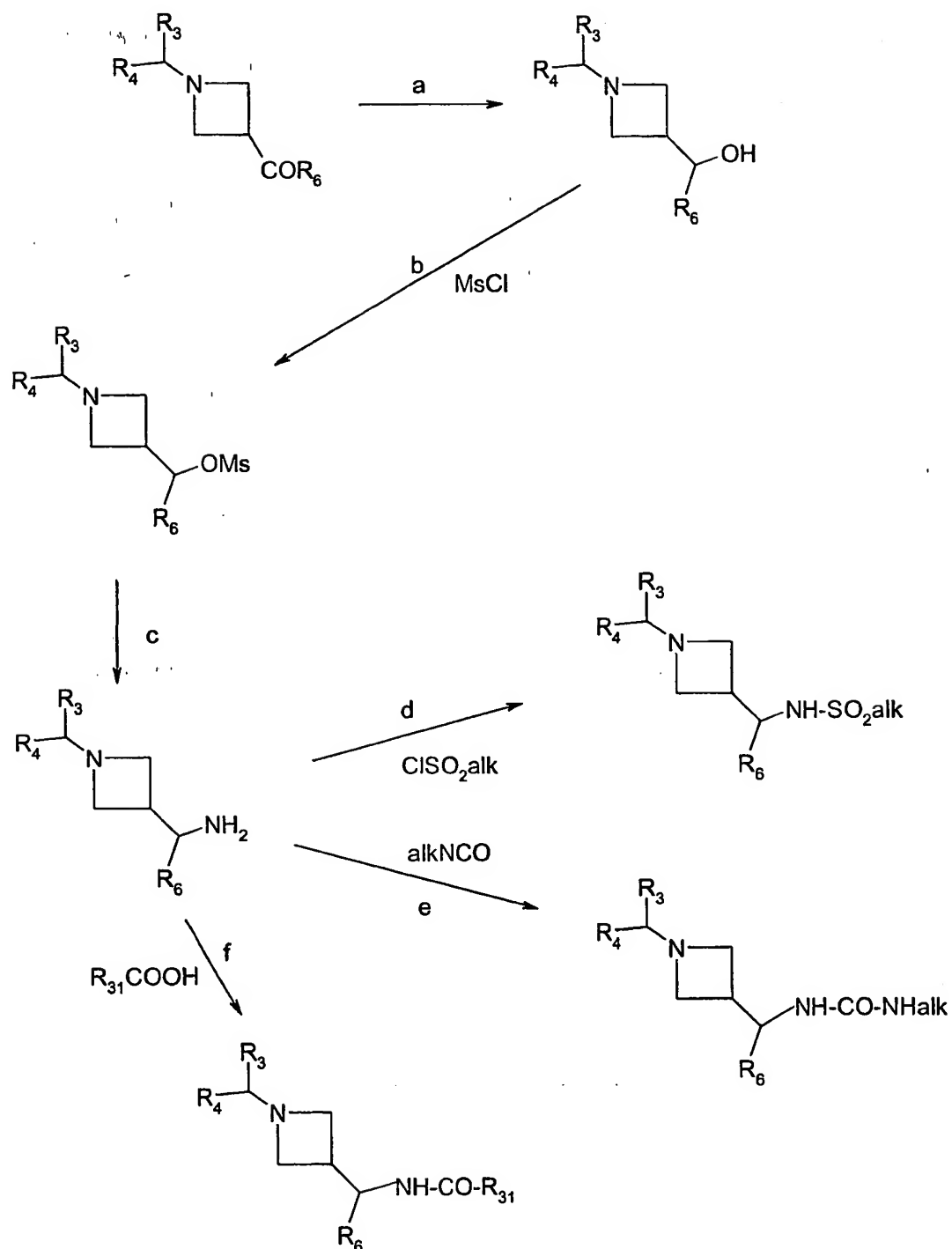
L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (éthanol par exemple), en présence d'acétate de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- L' étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther comme
- 5 le tétrahydrofuranne, à une température voisine de 0°C. Les organomagnésiens sont préparés selon les méthodes connues de l'homme de l'art telles que celles décrites dans les exemples.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ , dans
- 10 lequel  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des atomes d'hydrogène,  $-CH(R_6)NHSO_2alk$ ,  $-CH(R_6)NHCONHalk$  ou  $-CH(R_6)NHCOR_{31}$ , peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



44



Dans ces formules R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>31</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I), Ms représente un radical méthylsulfonyloxy, alk représente un radical alkyle.

La réaction a s'effectue généralement au moyen de  $\text{NaBH}_4$ , au sein de l'éthanol, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

L'étape b s'effectue en présence de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple), à une température voisine de  $0^\circ\text{C}$ .

- 5 L'étape c s'effectue au moyen d'ammoniaque liquide dans le méthanol, en autoclave à une température voisine de  $60^\circ$ .

- L'étape d s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant halogéné (dichlorométhane par exemple) ou le tétrahydrofurane, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine, la diméthylaminopyridine, à une  
10 température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

L'étape e s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

- L'étape f s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le  
15 tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloroéthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre  $10^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  
20  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente un radical  $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $\text{R}_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_{32}$  est un radical alkyle,  $\text{Ar}_1$  ou  $-\text{alk}-\text{Ar}_1$  peuvent être préparés par action d'un halogénure  $\text{HalR}_{31}$  sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente un radical  $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $\text{R}_{31}$  et  $\text{R}_{32}$  sont des atomes d'hydrogène.

- 25 Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine

(triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel
- 5  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CO-R_6$  sur une amine  $HNR_{31}R_{32}$  pour laquelle  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$
- 10 est un radical alkyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple), en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium, à une température comprise entre 0°C et 70°C.

- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des radicaux alkyle,  $Ar_1$  ou  $-alk-Ar_1$  peuvent être préparés par action d'un halogénure  $HalR_{32}$  sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical
- 20  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle,  $Ar_1$  ou  $-alk-Ar_1$ .

- Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine
- 25 (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle (2-6C) ou  $-alk(2-6C)-Ar_1$  peuvent être préparés par action d'un aldéhyde  $RaCHO$  pour lequel  $Ra$  est un radical alkyle ou
- 5  $-alk-Ar_1$  sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des atomes d'hydrogène.

- Cette réaction s'effectue dans un solvant inerte, tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre
- 10  $0^\circ C$  et  $50^\circ C$ , en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  est un radical alkyle,  $Ar_1$  ou  $-alk-Ar_1$  et  $R_{32}$  est un radical alkyle (2-6C) ou  $-alk(2-6C)-Ar_1$
- 15 peuvent être préparés par action d'un aldéhyde  $RaCHO$  pour lequel  $Ra$  est un radical alkyle ou  $-alk-Ar_1$  sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle,  $Ar_1$  ou  $-alk-Ar_1$ .

- 20 Cette réaction s'effectue dans un solvant inerte, tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre  $0^\circ C$  et  $50^\circ C$ , en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium.

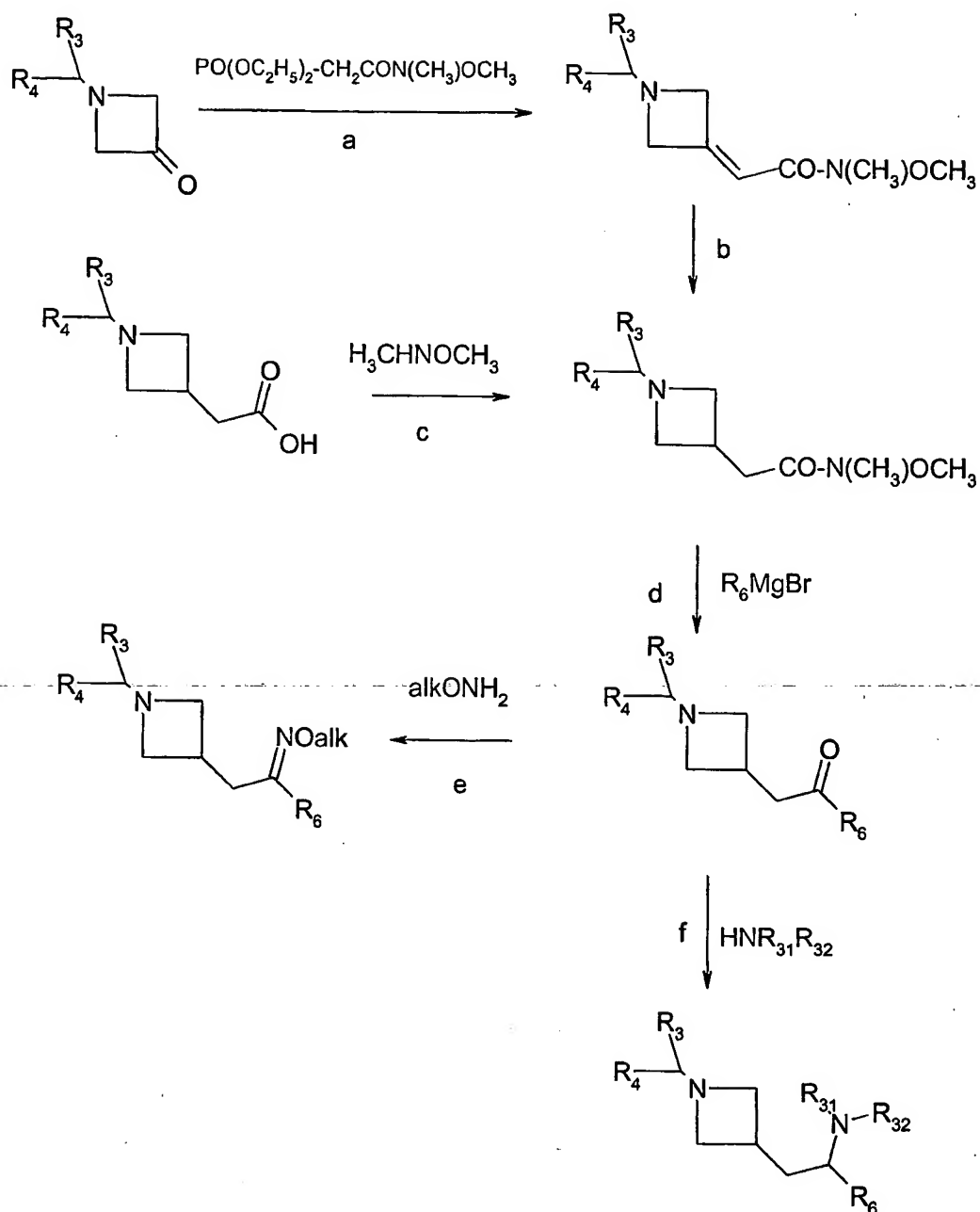
- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel
- 25  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle peuvent être préparés par action d'un dihalogénure  $Hal-alk(2-5C)-Hal$  sur un composé de formule (I) pour lequel R

représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des atomes d'hydrogène.

- 5 Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH_2-COR_6$ ,  $-CH_2-CH(R_6)-NR_{31}R_{32}$ ,  $-CH_2-C(=NOalk)R_6$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

49



Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_{31}$ ,  $R_{32}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant tel que le tétrahydrofuranne, à  
 5 une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (méthanol par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane) ou un mélange de ces solvants, en présence d'un agent réducteur tel que  $\text{NaBH}_4$ , à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape c s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

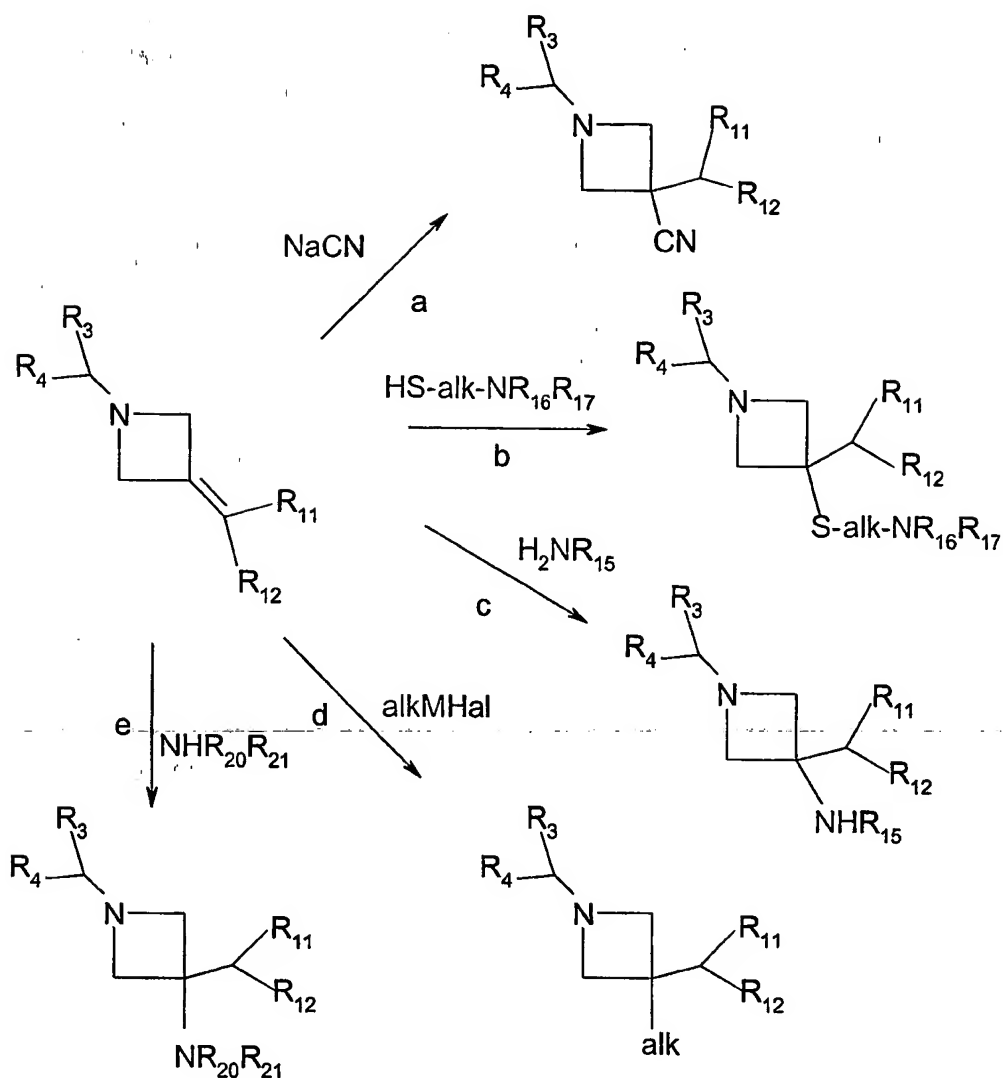
L'étape d s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther comme le tétrahydrofurane, à une température voisine de  $0^\circ\text{C}$ . Les organomagnésiens sont préparés selon les méthodes connues de l'homme de l'art telles que celles décrites dans les exemples.

L'étape e s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C tel que le méthanol, en présence d'acétate de sodium, à une température comprise entre  $20^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape f s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple), en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium, à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et  $70^\circ\text{C}$ .

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $\text{R}_1$  représente un radical cyano, -S-alk- $\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ , - $\text{NHR}_{15}$ , alkyle ou - $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$  et  $\text{R}_2$  représente un radical - $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$  dans lequel  $\text{R}_8$  est un atome d'hydrogène peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

51



Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  et  $R_{17}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle, Hal représente un atome d'halogène et M représente un métal et de préférence le cuivre.

- 5 L'étape a s'effectue de préférence au sein d'un solvant polaire tel que le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 20 et 50°C.

L'étape b s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple) ou



l'hydroxyde d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- L'étape c s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofuranne, l'acétonitrile, en présence d'une base telle
- 5 qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple) ou l'hydroxyde d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (éther éthylique), tétrahydrofuranne à une température comprise entre -78°C et 20°C.

- 10 L'étape e s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofuranne, l'acétonitrile, le dichlorométhane, le dichloroéthane, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple) ou l'hydroxyde d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.
- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical -alk- $NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  représentent un atome d'hydrogène peuvent être préparés par réduction du composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical cyano.

- Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le
- 20 tétrahydrofuranne, l'éther éthylique, le toluène, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, en présence d'un agent réducteur tel que l'hydrure d'aluminium.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical -alk- $NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  représente un atome d'hydrogène et  $R_{19}$
- 25 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, - $SO_2$ alk, -CO-NHalk ou -COOalk peuvent être préparés par action d'un halogénure  $HalR_{19}$ , Hal représente un halogène sur un composé de formule (I) pour lequel R

représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  représentent un atome d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou  
 5 minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

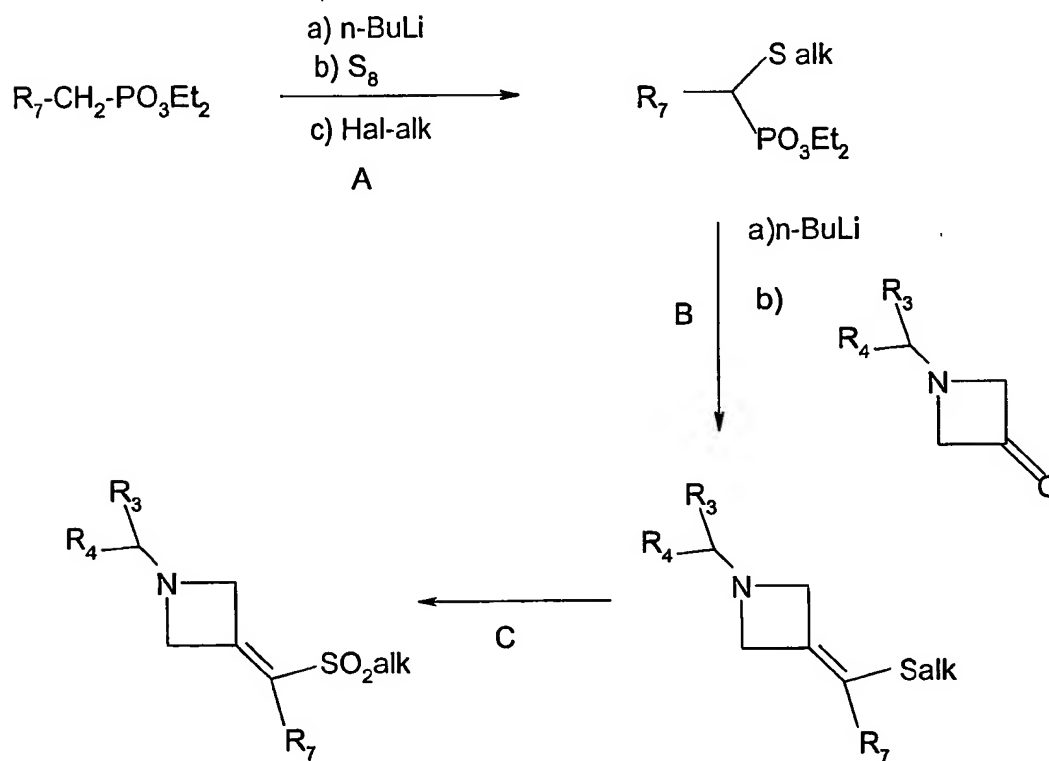
Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  
 10  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  représente un radical alkyle et  $R_{19}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-SO_2alk$ ,  $-CO-NHalk$  ou  $-COOalk$  peuvent être préparés par action d'un halogénure d'alkyle sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  représente un atome  
 15 d'hydrogène et  $R_{19}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-SO_2alk$ ,  $-CO-NHalk$  ou  $-COOalk$ .

Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou  
 20 minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$   
 25 ou  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ , soit  $R_1$  représente un radical alkyle,  $NH-R_{15}$ , cyano,  $-S-alk-NR_{16}R_{17}$ ,  $-alk-NR_{18}R_{19}$ , ou  $-NR_{20}R_{21}$  et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  et  $R_8$  représente un radical alkyle peuvent être préparés par alkylation d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_8$  est un atome d'hydrogène.

- Cette réaction s'effectue de préférence au moyen d'une base telle qu'un hydruide de métal alcalin (hydruide de sodium par exemple), un amidure de métal alcalin (amidure de sodium par exemple) ou un dérivé organométallique, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther aliphatique (éther éthylique) ou le tétrahydrofurane, à une
- 5 température comprise entre  $-78^{\circ}\text{C}$  et  $30^{\circ}\text{C}$ , au moyen d'un agent d'alkylation tel qu'un halogénure d'alkyle ou un sulfonate d'alkyle.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{C}=\text{C}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{alk}$  peuvent également être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



- 10 Dans ces formules  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_7$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène

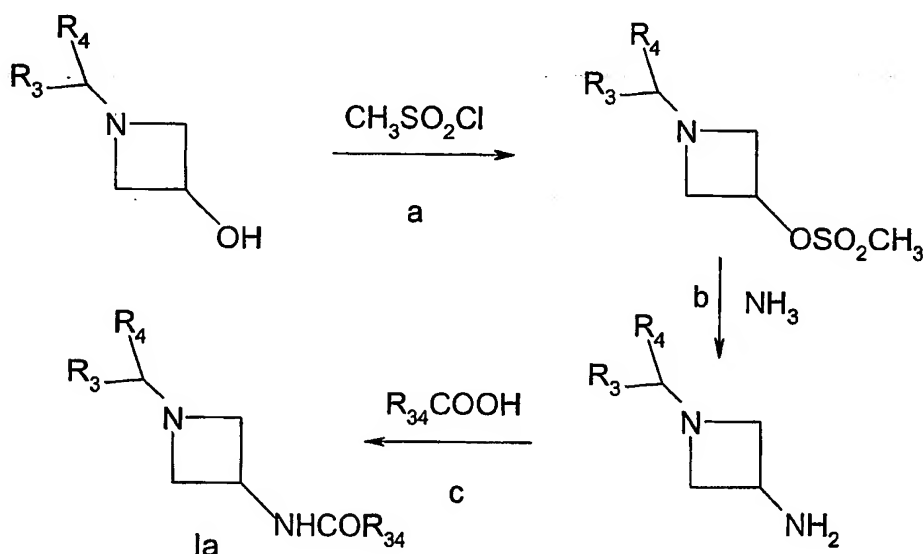
- La réaction A s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (éther éthylique par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium ou le n-butyllithium, à une température comprise entre  $-70^{\circ}\text{C}$  et  $-50^{\circ}\text{C}$ ,
- 15 puis addition de soufre puis d'un halogénure d'alkyle (iodure, bromure par exemple).

La réaction B s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium ou le n-butyllithium, à une température comprise entre  $-70^{\circ}\text{C}$  et  $-50^{\circ}\text{C}$ , puis addition de l'azétidin-3-one, retour à température ambiante et hydrolyse.

- 5 La réaction C s'effectue par toutes méthodes connues permettant d'oxyder un dérivé soufré sans toucher au reste de la molécule comme celles décrites précédemment.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CHR}_{33}$  et  $\text{R}_{33}$  représente un radical  $-\text{NHCOR}_{34}$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel

10 suivant :



Dans ces formules  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_{34}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

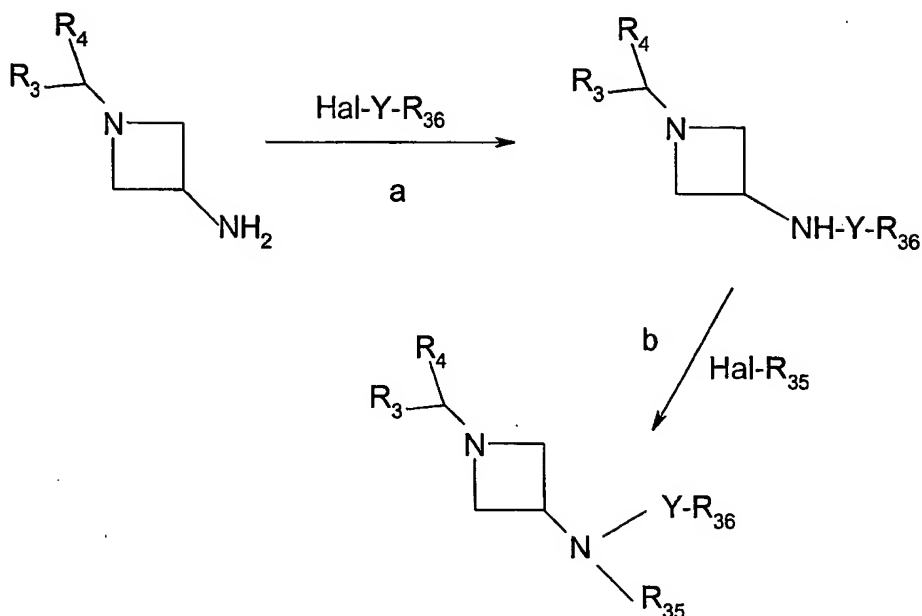
- 15 L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre  $15^{\circ}\text{C}$  et  $30^{\circ}\text{C}$ , en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température comprise entre  $0^{\circ}\text{C}$  et  $30^{\circ}\text{C}$ .

L'étape b s'effectue de préférence, au sein du méthanol, en autoclave, à une température comprise entre 50 et 70°C.

L'étape c s'effectue généralement en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le 1-(3-  
5 diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du  
10 mélange réactionnel. On peut également utiliser un dérivé réactif de l'acide comme un chlorure d'acide, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo[5.4.0]undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo[4.3.0]nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la  
15 température d'ébullition du mélange réactionnel.

Les dérivés  $R_{34}COOH$  sont commerciaux ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites dans R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CHR_{33}$  et  $R_{33}$  représente un radical  $-N(R_{35})-Y-R_{36}$  peuvent être préparés selon le schéma  
20 réactionnel suivant :



dans ces formules Y,  $R_4$ ,  $R_3$  et  $R_{36}$   $R_{35}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, un atome d'iode, de chlore ou de brome;

- 5 L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le

- 10 tétrahydrofuranne, en présence d'hydruide de sodium, à une température 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

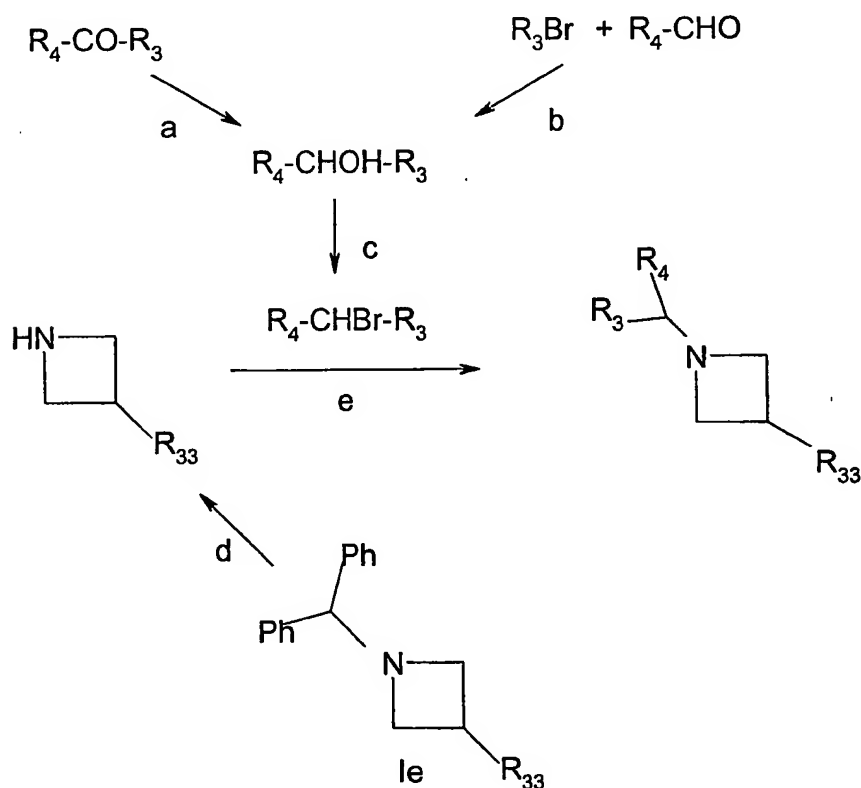
Les dérivés  $\text{Hal-SO}_2\text{R}_{36}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par halogénéation des acides sulfoniques correspondants, notamment in situ en présence de chlorosulfonylisocyanate et d'alcool, au sein d'un solvant halogéné

- 15 (dichlorométhane, chloroforme par exemple).

Les dérivés Hal-CO-R<sub>36</sub> sont commerciaux ou peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Les composés de formule (I) peuvent également être préparés selon le schéma

5 réactionnel suivant :



Dans ces formules R<sub>33</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ph représente un phényle.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un alcool tel que le méthanol, en présence  
10 de borohydrure de sodium, à une température voisine de 20°C.

Dans l'étape b, on prépare le magnésien du dérivé bromé et le fait réagir, au sein d'un solvant inerte tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape c s'effectue au moyen d'un agent d'halogénéation tel que l'acide bromhydrique, le bromure de thionyle, le chlorure de thionyle, un mélange de triphénylphosphine et de tétrabromure ou tétrachlorure de carbone, au sein de l'acide acétique ou un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone ou le toluène, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue au moyen d'hydrogène, en présence de charbon palladié, au sein d'un alcool tel que le méthanol, à une température voisine de 20°C.

L'étape e s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, en présence d'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), et d'iodure de potassium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés  $R_3Br$  et les dérivés  $R_4-CHO$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par exemple par R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CHR_{33}$  et  $R_{33}$  représente un radical  $-N(R_{35})-Y-R_{36}$  dans lequel  $R_{36}$  est un radical phényle substitué par hydroxy peuvent également être préparés par hydrolyse d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_{33}$  représente un radical  $-N(R_{35})-Y-R_{36}$  dans lequel  $R_{36}$  est un radical phényle substitué par alcoxy.

Cette hydrolyse s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), au moyen de tribromure de bore, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CHR_{33}$  et  $R_{33}$  représente un radical  $-N(R_{35})-Y-R_{36}$  dans lequel  $R_{36}$  est un radical phényle substitué par hydroxyalkyle(1C) peuvent également être préparés par action de l'hydru de diisobutylaluminium sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_{33}$



représente un radical  $-N(R_{35})-Y-R_{36}$  dans lequel  $R_{36}$  est un radical phényle substitué par alcoxycarbonyle.

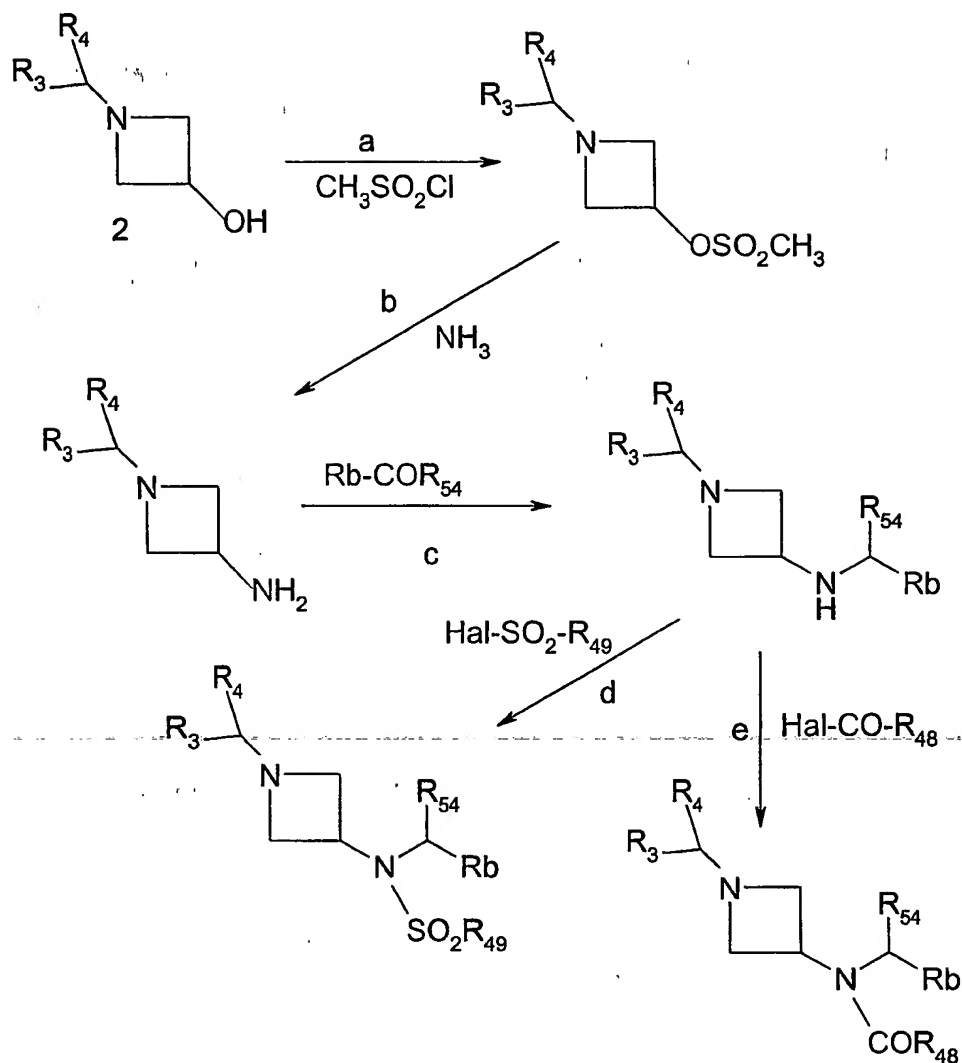
Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le toluène, au moyen d'hydruure de diisopropylaluminium, à une température comprise entre –  
5 50°C et 25°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CHR_{33}$  et  $R_{33}$  représente un radical  $-N(R_{35})-Y-R_{36}$  dans lequel  $R_{36}$  est un radical phényle substitué par pyrrolidinyl-1 peuvent également être préparés par action de pyrrolidine et d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_{33}$  représente un radical  $-N(R_{35})-$   
10  $Y-R_{36}$  dans lequel  $R_{36}$  est un radical phényle substitué par fluor.

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, à une température de 90°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CHR_{46}$  et  $R_{46}$   
15 représente un radical  $-N(R_{47})R_{48}$  dans lequel  $R_{48}$  est un atome d'hydrogène,  $-N(R_{47})-$   
 $CO-R_{48}$ ,  $-N(R_{47})-SO_2R_{49}$ ,  $R_{47}$  est un radical  $-C(R_{54})(R_{55})-Ar_3$  ou  $-C(R_{54})(R_{55})-Het_3$  et  $R_{55}$  est un atome d'hydrogène peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

61



Dans ces formules R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>49</sub> et R<sub>54</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I), Rb représente radical Ar<sub>3</sub> ou Het<sub>3</sub>, Ar<sub>3</sub> et Het<sub>3</sub> ayant les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène et de préférence chlore ou brome.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 15 et 30°C, en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température entre 0 et 30°C

L'étape b s'effectue de préférence au sein du méthanol, en autoclave, à une température comprise entre 50 et 70°C.

L'étape c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence de triacétoxyborohydure de sodium et  
5 d'acide acétique, à une température voisine de 20°C

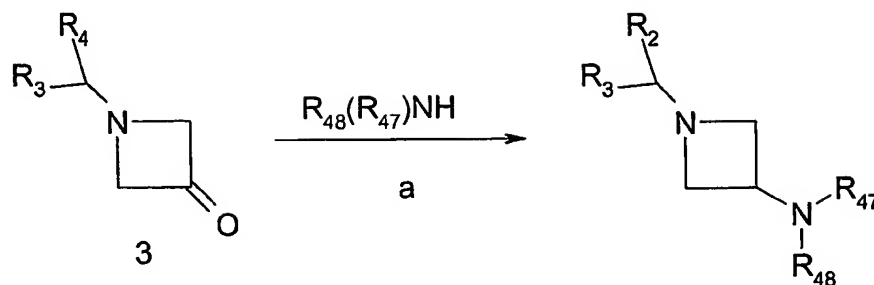
Les étapes d et e s'effectuent généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C.

10 Les dérivés  $\text{Rb-COR}_{54}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par exemple par R.C. LAROCK, Copenhague Organic Transformations, VCH editor.

Les dérivés  $\text{Hal-SO}_2\text{R}_{49}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par halogénéation des acides sulfoniques correspondants, notamment in situ en présence  
15 de chlorosulfonylisocyanate et d'alcool, au sein d'un solvant halogéné (dichlorométhane, chloroforme par exemple).

Les dérivés  $\text{Hal-COR}_{48}$  sont commercialisés ou peuvent être préparés par halogénéation des acides carboxyliques correspondants, notamment in situ en présence de chlorure de thionyle au sein d'un solvant halogéné (dichlorométhane,  
20 chloroforme par exemple).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CHR}_{46}$  et  $\text{R}_{46}$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_{47})\text{R}_{48}$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_{47}$  et  $\text{R}_{48}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

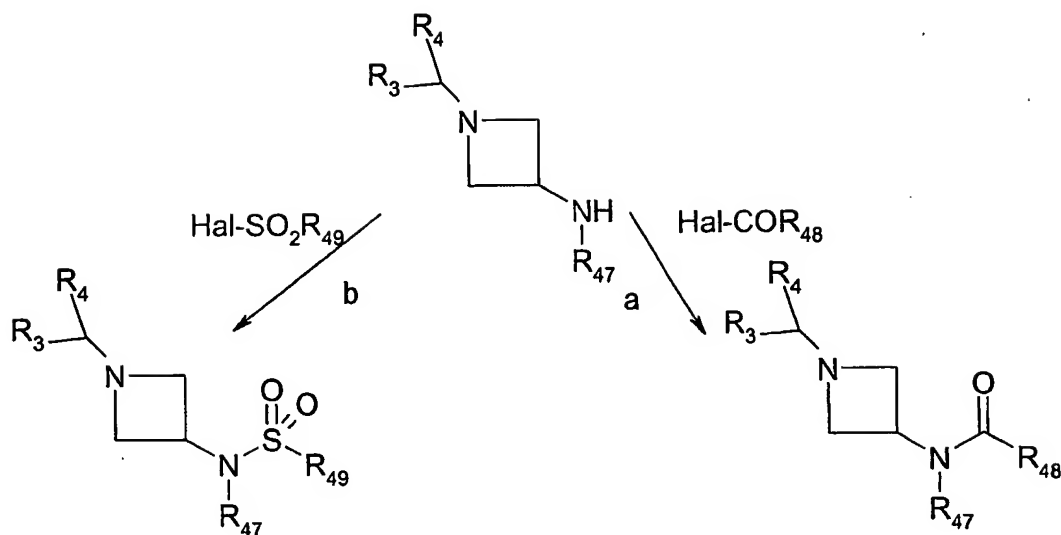
Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence de triacétoxyborohydrure de sodium et d'acide acétique, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

Les composés  $\text{HN}(\text{R}_{47})\text{R}_{48}$  sont commercialisés ou peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art ou par application ou adaptation des méthodes décrites par Park K.K. et coll., J. Org. Chem., 60 (19) 6202 (1995); Kalir A. Et coll., J. Med. Chem., 12 (3) 473 (1969); Sarges R., J. Org. Chem., 40 (9) 1216 (1975); Zaugg H.E., J. Org. Chem., 33 (5) 2167 (1968); Med. Chem., 10, 128 (1967); J. Am. Chem. Soc., 2244 (1955); Chem. Ber., 106, 2890 (1973); Chem. Pharm. Bull., 16 (10) 1953 (1968); Bull. Soc. Chim. Fr., 835 (1962).

Les azétidinones 3 peuvent être obtenus par oxydation des azétidinoles 2 correspondants, de préférence au sein de diméthylsulfoxyde, au moyen du complexe trioxyde de soufre-pyridine, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$  ou au moyen de diméthylsulfoxyde, en présence de chlorure d'oxalyle et de triéthylamine, à une température comprise entre  $-70^\circ\text{C}$  et  $-50^\circ\text{C}$ .

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CHR}_{46}$  et  $\text{R}_{46}$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_{47})\text{COR}_{48}$  ou  $-\text{N}(\text{R}_{47})\text{SO}_2\text{R}_{49}$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

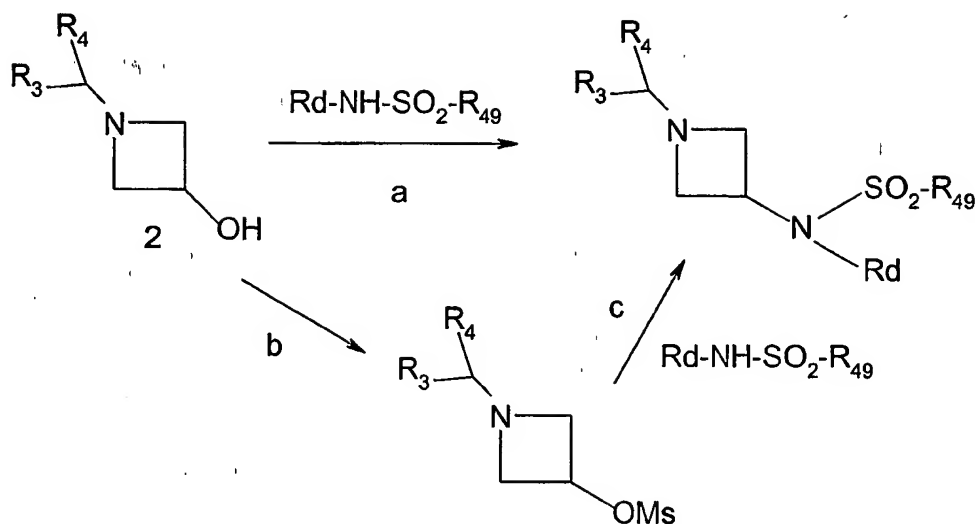
64



Dans ces formules,  $R_4$ ,  $R_3$ ,  $R_{47}$ ,  $R_{48}$  et  $R_{49}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène et de préférence chlore.

- 5 Les étapes a et b s'effectuent généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CHR}_{46}$  et  $R_{46}$  représente un radical  $\text{-N(R}_{47}\text{)-SO}_2\text{-R}_{49}$  pour lequel  $R_{47}$  est un radical  $\text{Het}_3$  ou  $\text{Ar}_3$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :
- 10



Dans ces formules  $R_4$ ,  $R_3$  et  $R_{49}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I),  $Rd$  représente un radical  $Ar_3$  ou  $Het_3$  ( $Het_3$  et  $Ar_3$  ayant les mêmes significations que dans la formule (I)) et  $Ms$  représente un radical méthylsulfonyloxy.

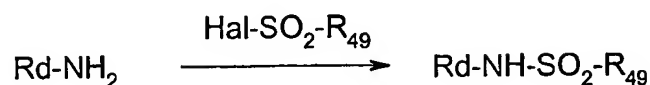
- 5 L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate, à une température comprise entre  $0^\circ C$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre  $15^\circ C$  et  $30^\circ C$ , en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température entre  $0^\circ C$  et  $30^\circ C$ .

- 15 L'étape c s'effectue de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence de  $CsCO_3$ , au reflux du mélange réactionnel.

Les dérivés pour lesquels  $Rd$  représente un hétérocycle azoté N-oxydé peuvent être réduits en composé non oxydé selon la méthode décrite par SANGHANEL E. Et coll., Synthesis 1375 (1996).

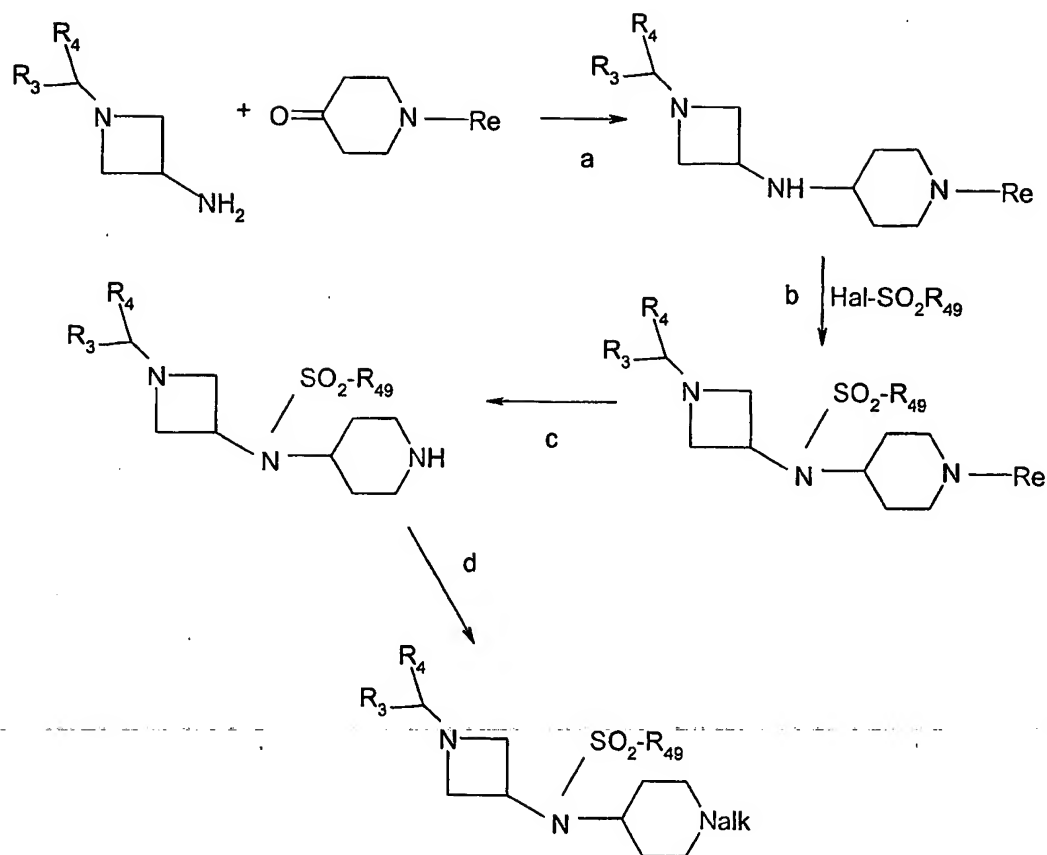
Les dérivés  $\text{Rd-NH-SO}_2\text{R}_{49}$  peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules Hal représente un atome d'halogène et Rd représente un radical  
 5 Het<sub>3</sub> ou Ar<sub>3</sub>. La réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 15°C et 30°C, en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température comprise entre 0°C et 30°C.

10 Les dérivés pour lesquels Rd représente un hétérocycle azoté N-oxydé peuvent être obtenus selon la méthode décrite par RHIE R., Heterocycles, 41 (2) 323 (1995).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CHR<sub>46</sub> et R<sub>46</sub> représente un radical -N(R<sub>47</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>49</sub> pour lequel R<sub>47</sub> est un radical pipérid-4-yle éventuellement substitué sur l'azote par un radical alkyle peuvent également être  
 15 préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_4$ ,  $R_3$  et  $R_{49}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle et Re représente un radical tert-butylcarbonyloxy.

- 5 L'étape a s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence d'un hydrure tel que le triacétoxyborohydrure de sodium et d'acide acétique, à une température comprise entre  $0^\circ C$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre  $5^\circ C$  et  $20^\circ C$ .



L'étape c s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique, au sein du dioxanne, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue par tout moyen connu de l'homme de l'art pour alkyler une amine sans toucher au reste de la molécule. On peut par exemple utiliser un halogénure d'alkyle, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine, un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), éventuellement en présence de bromure de tétrabutylammonium, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide ou la pyridine, à une température comprise entre 20 et 50°C.

- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CHR}_{46}$  et  $\text{R}_{46}$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_{47})-\text{SO}_2-\text{R}_{49}$  pour lequel  $\text{R}_{47}$  est un radical phényle substitué par un radical pyrrolid-1-yle peuvent également être préparés par action de pyrrolidine sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $\text{R}_{46}$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_{47})\text{SO}_2\text{R}_{49}$  pour lequel  $\text{R}_{47}$  est un radical phényle substitué par un
- 15 atome d'halogène.

Cette réaction s'effectue de préférence, au sein du diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 50 et 95°C.

- Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des procédés
- 20 selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino, hydroxy et carboxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-butyle ou de méthyle qui peuvent
- 25 être régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane ou d'allyle au moyen de catalyseurs du palladium. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les triéthylsilyle, tert-butyl diméthylsilyle qui peuvent être régénérés au moyen de fluorure de tétrabutylammonium ou bien les acétals dissymétriques

- (méthoxyméthyle, tétrahydropyranyle par exemple) avec régénération au moyen d'acide chlorhydrique. Comme groupes protecteurs des fonctions carboxy, on peut citer les esters (allyle, benzyle par exemple), les oxazoles et les 2-alkyl-1,3-oxazolines. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par
- 5 GREENE T.W. et coll., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, second edition, 1991, John Wiley & Sons.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

- Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédouble-
- 10 ment des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon PIRCKLE W.H. et coll., *asymmetric synthesis*, vol. 1, Academic Press (1983) ou par formation de sels ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux. Les diastéréoisomères peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues (cristallisation, chromatographie ou à partir des précurseurs chiraux).

- 15 Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate, méthanesulfonate, méthylène-bis- $\beta$ -oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

- 20 Exemple 1 :

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,144 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide dans 5 cm<sup>3</sup> de chloroforme, on coule 0,042 cm<sup>3</sup> de trichlorure

25 de phosphore, puis chauffe le mélange à la température du reflux. Après 1 heure et 30 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est laissé revenir à température ordinaire, puis est additionné de 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1N, puis agité et décanté. La phase organique est diluée avec 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme, séchée sur

- sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 9 cm, diamètre 1,8 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) et en
- 5 recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 4 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec 15 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, la suspension est filtrée, le solide essoré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 35 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide crème [Spectre de R.M.N.
- 10 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 2,80 à 2,95 (mt : 2H); 2,87 (s : 3H); 3,51 (t dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz : 2H); 4,18 (s : 1H); 4,65 (mt : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,37 (dd large, J = 8 et 5 Hz : 1H); 7,64 (d démultiplié, J = 8 Hz : 1H); 8,52 (d large, J = 2 Hz : 1H); 8,61 (d large, J = 5 Hz : 1H)].

exemple 2 :

15 Méthode 1 :

- Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A un mélange de 1,23 g de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle et de 0,66 g de N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide, dans 25 cm<sup>3</sup> de dioxane, on
- 20 ajoute 1,0 g de carbonate de césium. Après 5 heures d'agitation à la température du reflux puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle et de 30 cm<sup>3</sup> de saumure, puis est agité et décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orange obtenue est chromatographiée sur une
- 25 colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 25 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (65/35 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-

0,063 mm, hauteur 15 cm, diamètre 1,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (65/35 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. La fraction 7 est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,11 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'une poudre blanche  
5 [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,82 (s : 3H); 2,85 (mt : 2H); 3,52 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); 4,47 (mt : 1H); de 6,75 à 6,90 (mt : 3H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

## Méthode 2

10 A une solution de 1,41 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol et de 0,95 g de N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide dans 100 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous argon 0,78 cm<sup>3</sup> d'azodicarboxylate de diéthyle et 1,31 g de triphénylphosphine. Après 16 heures d'agitation à 20°C, 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle sont additionnés, le mélange réactionnel est lavé 2 fois avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur  
15 sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,20-0,063 mm, hauteur 50 cm, diamètre 4 cm), en éluant sous une pression de 0,6 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous  
20 pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,8 g d'un solide qui est dissous à chaud dans un mélange acétate d'éthyle/diisopropyle éther (15/2 en volume), refroidi, dilué avec 100 cm<sup>3</sup> de pentane pour amorcer la cristallisation. Après filtration et séchage, on obtient 1,0g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide sous la forme de cristaux blancs fondants à  
25 154°C.

Le N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 3,5 g de 3,5-difluoroaniline dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute lentement 2,0 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyl, 3,8 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 20 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 20 heures

- d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel, additionné de 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et de 20 cm<sup>3</sup> d'eau, est agité puis décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Les fractions 14 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,66 g de N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide, sous la forme d'une poudre blanche.
- 5
- 10 Le méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 12 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute sous argon en 10 minutes 3,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle, puis refroidit à +5°C et coule en 10 minutes 3,8 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après 30 minutes d'agitation à +5°C puis
- 15 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le mélange, d'abord filtré est décanté. La phase organique est lavée avec de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 40 cm, diamètre 3,0
- 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,8 g de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle, sous la forme d'une huile jaune.
- 25 Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), en partant de 35,5 g de chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine et 11,0 cm<sup>3</sup> d'épichlorhydrine. On isole 9,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol.

Le chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

L'effet de synergie de l'association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs antagonistes  
5 CB1 dans le traitement de la maladie de Parkinson a été déterminé dans un modèle d'akinésie induite par la réserpine chez le rat selon le protocole suivant :

Des rats mâles Sprague-Dawley ont été traités avec la réserpine administrée par voie sous-cutanée à la dose de 3 mg/kg (1ml/kg) afin d'induire une akinésie chez l'animal. 18 heures après ce traitement, l'activité locomotrice de ces animaux a été  
10 mesurée et enregistrée à l'aide d'un système automatisé (Videotrack, France). La locomotion, exprimée en centimètres, est estimée par une distance moyenne globale parcourue pendant cette période (n= 11-38 rats par groupe). L'analyse statistique est réalisée par une analyse de variance et une comparaison post-hoc (si approprié) à l'aide d'un test de Mann et Whitney ou de Dunnett. Un effet significatif est noté  
15 pour  $p < 0.05$ .

Les tableaux 1 et 2 démontrent l'effet de synergie de l'association.

Le tableau 1 concerne l'administration ip de l'antagoniste CB1 et le tableau 2 concerne l'administration po de l'antagoniste CB1

Les résultats pour l'administration ip de l'antagoniste CB1 (tableau 1) sont exprimés  
20 en pourcentage d'augmentation par rapport à l'activité du quinpirole et en pourcentage de diminution par rapport à l'activité d'une très forte dose de lévodopa.

L'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et d'un agoniste dopaminergique D2 (quinpirole) est réalisée de la manière suivante:

Le produit antagoniste CB1 (1.5 mg/kg i.p., 2 ml/kg) et le quinpirole (62.5 µg/kg i.p.,  
25 1 ml/kg) sont co-administrés 18 heures après l'injection de réserpine. L'enregistrement de l'activité motrice débute 5 minutes après la co-administration des produits et dure 1 heure.

L'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et d'une forte dose de lévodopa (modèle de dyskinésie) est réalisée de la manière suivante :

Le produit antagoniste CB1 (3 mg/kg i.p., 2 ml/kg) et la lévodopa (120 mg/kg + bensérazide 50 mg/kg i.p., 5 ml/kg) sont co-administrés. Le bensérazide est un  
 5 inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique, ce qui permet à la lévodopa de franchir la barrière hémato-encéphalique avant sa transformation en dopamine. L'enregistrement de l'activité motrice débute 5 minutes après la co-administration et dure 2.5 heures.

TABLEAU 1

Rats résérpinés	Association au quinpirole (62.5 µg/kg ip)	Association à la lévodopa (120 mg/kg ip)
<b>Exemple 2</b>	+139% *** (1.5 mg/kg i.p.)	- 54% <i>NS</i> (3 mg/kg i.p.)
<b>Exemple 1</b>	+96% **	-20% <i>NS</i> (1.5 mg/kg) (3 mg/kg non testé)
SR141716A 1 mg/kg i.p.	+116% ***	- 61% *

10

SR141716A: N-(piperidin-1-yl)-5(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamidehydrochloride

ANOVA + Mann-Whitney: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

Ces résultats selon l'invention démontrent que les antagonistes du récepteur CB1:

- 15
- potentialisent significativement les effets d'un agoniste dopaminergique D2 (réduction des symptômes parkinsoniens)
  - et réduisent l'hyperactivité induite par une très forte dose de lévodopa (activité anti-dyskinétique)

Les études par voie orale sont effectuée dans un solvant hydrophobe de formulation  
 20 Labrafil/Labrasol (40/60%, w/w). Ces produits sont administrés (sous un volume de 1ml/kg) une heure avant l'agoniste dopaminergique. L'enregistrement de l'activité locomotrice débute 5 min après l'injection intra-péritonéale de l'agoniste

dopaminergique et dure 1 heure. L'agoniste dopaminergique D1 est le Cl-APB à 0.3 mg/kg. L'agoniste dopaminergique D2 est le quinpirole à 0.1mg.kg.

Les résultats pour l'administration po de l'antagoniste CB1 à trois doses différentes (1, 3 et 10 mg/kg/po) et les résultats (tableau 2) sont exprimés en pourcentage d'augmentation par rapport à l'activité du quinpirole et en pourcentage de diminution par rapport à l'activité d'une forte dose de Cl-APB (SKF 82958)

TABLEAU 2

	Dose Mg/kg po	Association au quinpirole (0.1mg/kg ip)	Association au Cl-APB (0.3 mg/kg ip)
<b>Exemple 2</b>	1	+55% NS	-16% NS
	3	+62% *	-61% *
	10	+97% **	-62% *
<b>Exemple 1</b>	1	-1% NS	+22% NS
	3	+101% *	-21% NS
	10	+102% *	-53% *
<b>SR141716A</b>	1	+57% * NS	-32% NS
	3	+121% **	-58% *
	10	+87% **	-82%**

SR141716A : N-(piperidin-1-yl)-5(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamidehydrochloride

ANOVA + Dunnett: \*p<0.05, \*\*p<0.01

Ces résultats selon l'invention démontrent que les antagonistes du récepteur CB1 :

- potentialisent significativement les effets d'un agoniste dopaminergique D2 (réduction des symptômes parkinsoniens)
- 15 - et réduisent l'hyperactivité induite par une forte dose de type D1 (activité anti-dyskinétique)

Les composés de l'association peuvent être employés par voie orale, parentérale, transdermale ou rectale soit simultanément soit séparément soit de façon étalée dans le temps.



La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dans le cerveau et de un ou plusieurs antagonistes du récepteur CB1 tels que définis précédemment avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

- 5 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, les principes actifs sont mélangés à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que  
10 les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

- Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau,  
15 l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme  
20 solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et  
25 stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.

5 Les compositions pharmaceutiques renfermant l'association telle que définie précédemment contiennent généralement 0.1 à 500 mg de l'antagoniste CB1. La présente invention concerne également la méthode de traitement de la maladie de Parkinson qui consiste à administrer au patient une association ou une composition pharmaceutique renfermant l'association telle que définie précédemment soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

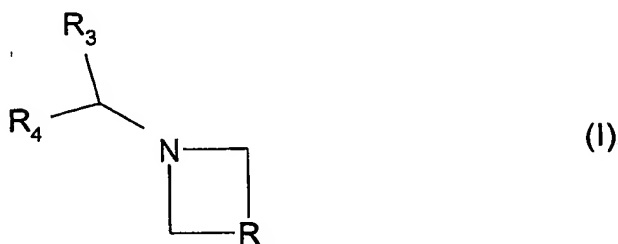
10 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement de 0,1 à 500 mg par jour par voie orale pour un adulte de l'antagoniste CB1.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

## REVENDICATIONS

1. Association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs dérivés d'azétidine antagonistes CB1 de formule I :

5



dans laquelle

soit A :

R représente un radical  $CR_1R_2$ ,  $C=C(R_5)SO_2R_6$  ou  $C=C(R_7)SO_2alk$ ,

- 10 soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$ ,  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ,  $-CO-NR_{13}R_{14}$ ,  $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$ ,  $-CH_2-CO-R_6$ ,  $-CO-R_6$ ,  $-CO$ -cycloalkyle,  $-SO-R_6$ ,  $-SO_2-R_6$ ,  $-C(OH)(R_{12})(R_6)$ ,  $-C(OH)(R_6)(alkyle)$ ,  $-C(=NOalk)R_6$ ,  $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$ ,  $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $-CH_2-C(=NOalk)R_6$ ,  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $-CH(R_6)NHSO_2alk$ ,  $-CH(R_6)NHCONHalk$  ou  $-CH(R_6)NHCOalk$ ,
- 15 soit  $R_1$  représente un radical alkyle,  $NH-R_{15}$ , cyano,  $-S-alk-NR_{16}R_{17}$ ,  $-CH_2-NR_{18}R_{19}$ , ou  $-NR_{20}R_{21}$  et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ,

- $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent soit un radical alkyle ou cycloalkyle, soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle,
- 20 hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CO-alk$ , cyano,  $-COOH$ ,  $-COOalk$ ,  $-CONR_{22}R_{23}$ ,  $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle,

alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou  
 -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle,  
 benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-  
 dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle,  
 5 isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-  
 tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non  
 substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy,  
 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>,  
 -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle,  
 10 alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>6</sub> représente un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,

R<sub>7</sub> représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle  
 éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle,

15 R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>9</sub> représente un radical -CO-NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -COOH, -COOalk, -CH<sub>2</sub>OH,  
 -NH-CO-NH-alk, -CH<sub>2</sub>-NHR<sub>28</sub> ou -NHCOOalk,

R<sub>10</sub> représente un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,

R<sub>11</sub> représente un radical -SO<sub>2</sub>-alk, -SO<sub>2</sub>-Ar<sub>1</sub>, -SO<sub>2</sub>-Het<sub>1</sub>,

20 R<sub>12</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,

R<sub>13</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>14</sub> représente un radical Ar<sub>1</sub>, Het<sub>1</sub>, -alk-Ar<sub>1</sub> ou -alk-Het<sub>1</sub>,

R<sub>15</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle ou -alk-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>,

R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis  
5 parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>18</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>19</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyl, -SO<sub>2</sub>alk, -CO-NHalk ou -COOalk,

10 ou bien R<sub>18</sub> et R<sub>19</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub> représente un hétérocycle monocyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 8  
15 chaînons et contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, azote et soufre,

R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
20 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>24</sub> et R<sub>25</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R<sub>24</sub> et R<sub>25</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un  
25 hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant

éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, -alk-COOalk, -alk-Ar<sub>1</sub>, -alk-  
 5 Het<sub>1</sub>, Het<sub>1</sub>, -alk-N(alk)<sub>2</sub>, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, halogène,

10 R<sub>28</sub> représente un radical -CH<sub>2</sub>-alk, benzyle, -SO<sub>2</sub>alk, -CONHalk, -COalk, cycloalkylalkylcarbonyle, cycloalkylcarbonyle, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH,

n est égal à 1, 2 ou 3,

R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont  
 15 rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, Ar<sub>1</sub> ou -alk-Ar<sub>1</sub> ou bien R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote  
 20 auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle et pipéridinyle,

Ar<sub>1</sub> représente un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle,  
 25 alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Het<sub>1</sub>, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

Het<sub>1</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, oxo ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

5 **soit B :**

R représente un radical CHR<sub>33</sub>

R<sub>33</sub> représente un radical -NHCOR<sub>34</sub> ou -N(R<sub>35</sub>)-Y-R<sub>36</sub>,

Y est CO<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub>,

10 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>, -CO-NH-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>; soit un  
15 hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou  
20 substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, -CONR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>, -alk-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

25 R<sub>34</sub> représente un radical -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>41</sub>, -alk-SO<sub>2</sub>-CH=CH-R<sub>41</sub>, Het<sub>2</sub> substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>41</sub> ou phényle substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>41</sub> ou -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>41</sub>,

R<sub>35</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>36</sub> représente un radical phénylalkyle, Het<sub>2</sub> ou Ar<sub>2</sub>,

- R<sub>37</sub> et R<sub>38</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>37</sub> et R<sub>38</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant
- 5 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- R<sub>39</sub> et R<sub>40</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R<sub>39</sub> et R<sub>40</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
- 10 hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>41</sub> représente un radical alkyle, Ar<sub>2</sub> ou Het<sub>2</sub>,

- 15 Ar<sub>2</sub> représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>42</sub>R<sub>43</sub>, -CO-NH-NR<sub>44</sub>R<sub>45</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyne, alkylsulfonyle, -alk-NR<sub>44</sub>R<sub>45</sub>, -NR<sub>44</sub>R<sub>45</sub>, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het<sub>2</sub>, -O-alk-NH-cycloalkyle, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -NH-CO-alk,
- 20 -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-COCH<sub>3</sub>, -NH-COOalk, Het<sub>2</sub> ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

- Het<sub>2</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène,
- 25 alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,



R<sub>42</sub> et R<sub>43</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>42</sub> et R<sub>43</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
5 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>44</sub> et R<sub>45</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R<sub>44</sub> et R<sub>45</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
10 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

soit C :

R représente un radical CHR<sub>46</sub>

15 R<sub>46</sub> représente un radical -N(R<sub>47</sub>)R<sub>48</sub>, -N(R<sub>47</sub>)-CO-R<sub>48</sub>, -N(R<sub>47</sub>)-SO<sub>2</sub>R<sub>49</sub>,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, COOalk, -CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>,  
20 -CO-NH-NR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonylalkyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle,  
25 pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, COOalk, -CO-NH-NR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>, -CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>, alkylsulfanyle,

alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R<sub>47</sub> représente un radical -C(R<sub>54</sub>)(R<sub>55</sub>)-Het<sub>3</sub>, -Het<sub>3</sub>, -C(R<sub>54</sub>)(R<sub>55</sub>)-Ar<sub>3</sub>, Ar<sub>3</sub>, cycloalkyle ou norbornyle,

- 5 R<sub>48</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxy, Ar<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Ar<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Het<sub>3</sub> ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

- R<sub>49</sub> représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxy, Ar<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Ar<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Het<sub>3</sub> ou alkyle éventuellement  
10 substitué par 1 ou plusieurs halogène,

- R<sub>50</sub> et R<sub>51</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>50</sub> et R<sub>51</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
15 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- R<sub>52</sub> et R<sub>53</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R<sub>52</sub> et R<sub>53</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
20 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH<sub>2</sub>,

- R<sub>54</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxyalkyle, Ar<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Ar<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Het<sub>3</sub> ou  
25 alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R<sub>55</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

- ou bien R<sub>54</sub> et R<sub>55</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont  
5 rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- Ar<sub>3</sub> représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk,  
10 cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>56</sub>R<sub>57</sub>, -CO-NH-NR<sub>58</sub>R<sub>59</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, -alk-NR<sub>58</sub>R<sub>59</sub>, -NR<sub>58</sub>R<sub>59</sub>, alkylthioalkyle, formyle, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -O-alk-NH-cycloalkyle, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

- Het<sub>3</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10  
15 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

- R<sub>56</sub> et R<sub>57</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical  
20 alkyle ou bien R<sub>56</sub> et R<sub>57</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- R<sub>58</sub> et R<sub>59</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical  
25 alkyle ou bien R<sub>58</sub> et R<sub>59</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone et les radicaux hétérocycloalkyle et hétérocyclényle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

2. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé de formule I telle que définie dans la revendication 1 est choisi parmi les composés suivants :

- 10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide,  
N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

leurs sels pharmaceutiquement acceptables

3. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est choisi parmi les composés suivants :

bromocriptine, cabergoline, Adrogolide, BAM-1110, duodopa, lévodopa, dopadose, CHF1512, PNU-95666, ropinirole, pramipexole, rotigotine, spheramine, TV1203, uridine, rasagiline, selegiline, SL340026, tolcapone, entacapone

- 20 4. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

5. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste

CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

6. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la bromocriptine et  
5 l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

7. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramixepole et  
10 l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

8. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste  
CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

15 9. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste  
CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

10. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la  
20 neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste  
CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.

11. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste  
25 CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.

12. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la bromocriptine et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
- 5 13. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramixepole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
- 10 14. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
- 15 15. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
16. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour son application à titre de médicament.
- 20 17. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour son application à titre de médicament dans le traitement de la maladie de Parkinson.
18. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 pour son usage simultané, séparé ou étalé dans le temps.
- 25 19. Composition pharmaceutique contenant un ou plusieurs produits activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et un ou plusieurs antagonistes CB1 de formule I telle que définie dans la revendication 1 avec un véhicule compatible et pharmaceutiquement acceptable.

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisé en ce que le composé de formule I telle que définie dans la revendication 1 est choisi parmi les composés suivants :

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide,

- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

leurs sels pharmaceutiquement acceptables

21. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisé en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est choisi  
10 parmi les composés suivants :

bromocriptine, cabergoline, talipexole, Adrogolide, BAM-1110, duodopa, lévodopa, dopadose, CHF1301, CHF1512, PNU-95666, ropinirole, pramipexole , rotigotine, spheramine, TV1203, uridine, rasagiline, selegiline, SL340026, tolcapone, entacapone

- 15 22. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

23. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le  
20 produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

24. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la  
25 bromocriptine et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

25. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramixepole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.
- 5 26. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.
- 10 27. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.
- 15 28. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
- 20 29. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
30. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la bromocriptine et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
- 25 31. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la



pramixepole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.

32. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la  
5 rasagiline et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.

33. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-  
10 3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.

34. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 42 pour un usage simultané, séparé ou étalé dans le temps.

35. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 43 0,1 à 500mg d'un antagoniste CB1 de formule I telle que définie dans la  
15 revendication 1.

36. Application d'un produit activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau pour la préparation d'un médicament devant être utilisé en combinaison avec un dérivé d'azétidine antagoniste CB1 de formule I telle définie dans la revendication 1 dans le traitement de la maladie de Parkinson.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/02946

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K45/06 A61P25/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SANUDO-PENA, M. CLARA ET AL: "A novel neurotransmitter system involved in the control of motor behavior by the basal ganglia"</p> <p>ANN. N. Y. ACAD. SCI. (1998), 860(NEURONAL MECHANISMS FOR GENERATING LOCOMOTOR ACTIVITY), 475-479,</p> <p>XP008002762</p> <p>page 478, paragraph 2</p> <p>---</p> <p>---/---</p>	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 December 2002

Date of mailing of the international search report

19/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No

PCT/FR 02/02946

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MESCHLER, JUSTIN P. ET AL: "D2, but not D1 dopamine receptor agonists potentiate cannabinoid-induced sedation in nonhuman primates" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS (2000), 292(3), 952-959, XP008002761 page 955, column 2, paragraph 2 -page 958, column 2	1
X	DI MARZO V ET AL: "Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease." FASEB JOURNAL, (2000 JUL) 14 (10) 1432-8., XP001075032 abstract	1
X	BROTCHIE, J. M. ET AL: "The cannabinoid receptor antagonist SR141716A reduces L - DOPA -induced dyskinesia in the MPTP-treated primate model of Parkinson's disease." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (MARCH, 1998) VOL. 123, NO. PROC. SUPPL. PP. 66P. MEETING INFO.: MEETING OF THE BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY HELD JOINTLY WITH DUTCH PHARMACOLOGICAL SOCIETY, THE BELGIAN SOCIETY FOR FUNDAMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY, XP008002758 the whole document	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 02/02946

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1-2, 16-20, 34-36  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  

**see additional sheet**
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 1-2, 16-20, 34-36

Les revendications 1-2, 16-20 et 34-36 présentes ont trait, d'une part à une association définie au moyen du paramètre suivant " produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau" et d'autre part à une très grande variété de composés définie par la formule I. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces produits et composés revendiqués. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité q'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux composés et produits explicitement mentionnés dans les revendications.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De internationale No

PCT/FR 02/02946

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K45/06 A61P25/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>SANUDO-PENA, M. CLARA ET AL: "A novel neurotransmitter system involved in the control of motor behavior by the basal ganglia"</p> <p>ANN. N. Y. ACAD. SCI. (1998), 860 (NEURONAL MECHANISMS FOR GENERATING LOCOMOTOR ACTIVITY), 475-479,</p> <p>XP008002762</p> <p>page 478, alinéa 2</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 décembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/12/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>MESCHLER, JUSTIN P. ET AL: "D2, but not D1 dopamine receptor agonists potentiate cannabinoid-induced sedation in nonhuman primates"</p> <p>JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS (2000), 292(3), 952-959, XP008002761</p> <p>page 955, colonne 2, alinéa 2 -page 958, colonne 2</p> <p>---</p>	1
X	<p>DI MARZO V ET AL: "Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease."</p> <p>FASEB JOURNAL; (2000 JUL) 14 (10) 1432-8., XP001075032</p> <p>abrégé</p> <p>---</p>	1
X	<p>BROTCHIE, J. M. ET AL: "The cannabinoid receptor antagonist SR141716A reduces L - DOPA -induced dyskinesia in the MPTP-treated primate model of Parkinson's disease."</p> <p>BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (MARCH, 1998) VOL. 123, NO. PROC. SUPPL. PP. 66P.</p> <p>MEETING INFO.: MEETING OF THE BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY HELD JOINTLY WITH DUTCH PHARMACOLOGICAL SOCIETY, THE BELGIAN SOCIETY FOR FUNDAMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY,</p> <p>XP008002758</p> <p>le document en entier</p> <p>-----</p>	1

**Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n<sup>os</sup> 1-2, 16-20, 34-36 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.



## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

## Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 1-2, 16-20, 34-36

Les revendications 1-2, 16-20 et 34-36 présentes ont trait, d'une part à une association définie au moyen du paramètre suivant " produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau" et d'autre part à une très grande variété de composés définie par la formule I. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces produits et composés revendiqués. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux composés et produits explicitement mentionnés dans les revendications.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**